

VICTÓRIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDEANA
PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE
DE MEDULA ÓSSEA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna. Departamento de Clínica Médica. Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

CURITIBA
1993

VICTÓRIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA
PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE
DE MEDULA ÓSSEA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador: **Prof. Ricardo Pasquini**
Universidade Federal do Paraná

Prof. Guilberto Minguetti
Universidade Federal do Paraná

Prof. Reinaldo Furlanetto
Escola Paulista de Medicina

Curitiba, 7 de agosto de 1993

A meus pais, Edmundo e Carime,
pela constante dedicação.

A meu esposo Luis Alencar,
pelo estímulo e colaboração.

AGRADECIMENTOS

Aos **Prof. Dr. Ricardo Pasquini** e **Prof. Dr. Hans Graf**, que muito me ajudaram na elaboração deste trabalho, com apreciações e sugestões de valor inestimável.

Ao **Dr. Luiz Carlos Wollner**, amigo e grande incentivador nos momentos difíceis da realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Roberto Pirajá Moritz Araújo**, Coordenador do Curso de Pós-Graduação-Mestrado em Medicina Interna, pelo estímulo e compreensão.

Ao **Prof. Paulo Afonso Bracarense Costa**, do Departamento de Estatística da UFPR, pela paciente orientação na análise dos dados.

Aos **Bioquímicos e Funcionários do Serviço de Medicina Nuclear**, do Hospital de Clínicas da UFPR, que ajudaram na coleta e realização das dosagens hormonais.

À **Direção do Hospital de Clínicas da UFPR** e à **Serono-Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda**, que colaboraram na aquisição dos *kits* de radioimunoensaio, utilizados neste trabalho.

À **CAPES**, pelo suporte financeiro durante a realização do Curso.

À **Equipe da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR**, que de uma forma ou de outra auxiliaram na concretização deste trabalho.

Aos **Pacientes**, que mesmo sabedores da gravidade de sua patologia, não se furtaram em colaborar na execução deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
SUMMARY	xii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	11
REVISÃO DA LITERATURA	13
MATERIAL E MÉTODOS	30
RESULTADOS	39
1 T4 TOTAL (TT4)	40
2 T3 TOTAL (TT3)	43
3 T4 LIVRE (LT4)	45
4 T3 LIVRE (LT3)	47
5 T3 REVERSO (rT3)	49
6 TSH	51
6.1 TSH BASAL	51
7 DELTA TSH (D-TSH)	56

8 ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS	61
8.1 ANTICORPO ANTIMICROSSOMAL (AAMI)	61
8.2 ANTICORPO ANTITIREOGLOBULINA (AATG)	61
 DISCUSSÃO	 63
 CONCLUSÕES	 75
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 77

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS - Anemia Aplástica Severa

AAMI - Anticorpo Antimicrosomal

AATG - Anticorpo Antitireoglobulina

AVAL - Avaliação

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico

BU - Bussulfan

CFA - Ciclofosfamida

CSP - Ciclosporina

CTC - Corticosteróides

CRF - Corticotrofina

DHEA-S - Dehidroepiandrosterona Sulfato

ESTR - Estrógenos

FNT-a - Fator de Necrose Tumoral Alfa

F - Feminino

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

GVHD - Doença Enxerto Contra Hospedeiro "*Graft-Versus-Host-Disease*"

GH - Hormônio do Crescimento

GHRH - Hormônio Liberador de Somatotrofina

ICT - Irradiação Corporal Total

ILT - Irradiação Linfocitária Total

ITL - Índice de Tiroxina Livre

LH - Hormônio Luteinizante
LMA - Leucemia Mielóide Aguda
LMC - Leucemia Mielóide Crônica
LT4 - Tiroxina Livre
LT3 - Triiodotironina Livre
M - Masculino
M.O. - Medula Óssea
MTX - Methotrexate
MTXIT - Methotrexate Intra-Tecal
PROG - Progesterona
rT3 - Triiodotironina reverso
TMO - Transplante de Medula Óssea
TSH - Hormônio Tireoestimulante
TRH - Tireotrofina
TT4 - Tiroxina Total
TT3 - Triiodotironina Total

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MÉDIAS DO T4 TOTAL DAS 3 AVALIAÇÕES	42
FIGURA 2 - MÉDIAS DO T3 TOTAL DAS 3 AVALIAÇÕES	44
FIGURA 3 - MÉDIAS DO T4 LIVRE DAS 3 AVALIAÇÕES	46
FIGURA 4 - MÉDIAS DO T3 LIVRE DAS 3 AVALIAÇÕES	48
FIGURA 5 - MÉDIAS DO T3 REVERSO DAS 3 AVALIAÇÕES	50
FIGURA 6 - MÉDIA DO TSH NA PROVA TRH DAS 3 AVALIAÇÕES	52
FIGURA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE TSH BASAL E DELTA TSH - GRUPO CONTROLE	54
FIGURA 8 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DO TSH BASAL DO GRUPO TRANSPLANTADO COM GRUPO CONTROLE	55
FIGURA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DO DELTA-TSH DAS 3 AVALIAÇÕES	58
FIGURA 10 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DO DELTA-TSH DO GRUPO TRANSPLANTADO COM DELTA MÉDIO DO GRUPO CONTROLE	59
FIGURA 11 - COMPARAÇÃO DA CORTICOTERAPIA E DELTA-TSH NOS PACIENTES 3, 6, 9 e 12	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS ..	31
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME CONDICIONAMENTO E PROFILAXIA	33
TABELA 3 - DATA DO TRANSPLANTE E AVALIAÇÕES	34
TABELA 4 - DROGAS EM USO DURANTE AS AVALIAÇÕES	35
TABELA 5 - COMPLICAÇÕES PRESENTES NA ÉPOCA DAS AVALIAÇÕES ..	36
TABELA 6 - RESULTADOS DO T4 TOTAL	41
TABELA 7 - RESULTADO DO T3 TOTAL	43
TABELA 8 - RESULTADOS DO T4 LIVRE	45
TABELA 9 - RESULTADOS DO T3 LIVRE	47
TABELA 10 - RESULTADOS DO T3 REVERSO	49
TABELA 11 - RESULTADOS DO TSH NA PROVA DO TRH NAS 3 AVALIAÇÕES	51
TABELA 12 - TSH-BASAL E DELTA-TSH DO GRUPO-CONTROLE	53
TABELA 13 - RESULTADOS DA VARIAÇÃO (DELTA) DO TSH NA PROVA DO TRH	57
TABELA 14 - RESULTADO DAS DOSAGENS DOS ANTICORPOS	62

RESUMO

O sucesso do transplante de medula óssea como tratamento de doenças potencialmente fatais, tem resultado em um número crescente de pacientes curados ou com sobrevida a longo prazo. Complicações em órgãos não hematopoiéticos são observadas com frequência crescente. Com o objetivo de detectarmos alterações tireoidianas relacionadas à doença de base ou ao transplante de medula óssea, desenvolvemos um estudo da função tireoidiana em 13 pacientes submetidos a transplante de medula óssea na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, durante o período de junho de 1989 a maio de 1991. Para serem incluídos no trabalho, os pacientes teriam que ser submetidos a transplante de medula óssea alogênico, não ter iniciado o condicionamento antes da primeira avaliação e sobreviver por um tempo mínimo de 6 meses após o TMO. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação antes do início do condicionamento e a duas avaliações posteriores ao transplante. O condicionamento consistiu de quimioterapia adequada a doença básica. Nas três avaliações foram realizadas dosagens basais de T4 Total, T3 Total, T3 Reverso, T4 Livre, T3 Livre, Anticorpos Antitireoglobulina e Antimicrosomal e Prova de estímulo com TRH. Foram realizadas comparações entre as médias das dosagens hormonais e os resultados da prova do TRH (TSH basal e Delta TSH) foram comparados com os resultados de um grupo controle normal. O Delta-TSH de cada avaliação foi comparado com o uso de corticosteróides. A avaliação pré-TMO foi normal nos 13 pacientes estudados. Nas avaliações pós-TMO, não detectamos alterações significativas das dosagens de T4 Total, T3 Total, T4 Livre, T3 Livre, TSH-Basal, apesar de observarmos em alguns pacientes alterações semelhantes as encontradas em pacientes com doença sistêmica. O T3 Reverso apresentou na 3ª avaliação, um aumento médio de 17,7 ng/dl, acima dos valores normais de referência e maior que as avaliações anteriores. Na prova do TRH, 6 pacientes apresentaram respostas bloqueadas ou inadequadas, o Delta-TSH (pico máximo - valor basal) da 1ª avaliação foi estatisticamente superior ao Delta-TSH da 2ª e 3ª avaliações, sugerindo uma alteração na resposta ao TRH pós-TMO. Observamos uma diminuição do Delta-TSH nos pacientes que foram avaliados na vigência de corticoterapia. Concluimos que o tratamento da doença básica e a quimioterapia preparatória não levaram a alterações da função tireoidiana nos pacientes estudados. A análise global pós-TMO precoce, não evidenciou alterações significativas, no entanto na avaliação individual de 8 casos encontramos aumento do T3 reverso, resposta inadequada na prova do TRH e T4 aumentado ou diminuído, alterações compatíveis com as descritas em pacientes com doença sistêmica.

SUMMARY

The success of the Bone Marrow Transplantation (BMT) for the treatment of potentially lethal diseases, has resulted in an increasing number of patients who are cured or long-term survivors. An increasing number of complications in non-hematopoietic organs have been observed in these patients. The objective of the present study was to detect thyroid changes diseases related to the underlying disorder or to BMT. The authors performed a prospective study of thyroid function in 13 patients subjected to BMT at the Bone Marrow Transplantation Unit of Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, from June 1989 to May 1991. The criteria used for patient selection were: candidates to allogeneic BMT not yet subjected to the preparatory chemotherapy regimen; and survival of a minimum of six months following BMT. Thyroid evaluation was performed once before the beginning of the preparatory regimen and twice after BMT. The preparatory regimen consisted of chemotherapy appropriate to the original disease and it was followed by BMT. On each thyroid evaluation, basal levels of the total T4, total T3, reverse T3, free T4, free T3, antithyroglobulin and antimicrosomal antibodies were measured, and a stimulation thyrotropin-releasing hormone test was performed. Correlations between the mean levels of hormones were performed. The results of the TSH tests (basal TSH and increment of TSH) were compared with the results of a normal control group. The TSH increment of each evaluation was correlated with the use of glucocorticosteroids. The thyroid evaluation prior to BMT was normal in all patients. After BMT, no significant changes in total T4, total T3, free T4, free T3, and basal TSH were observed. In some patients, however, changes similar to those observed in patients with severe systemic diseases were noted. In the third evaluation, reverse T3 levels were significantly increased, when compared to the levels observed in the other two evaluations. In some patients, the TRH test had an unsuitable or blunted response: the TSH increment in the second evaluation was statistically smaller than the increment found in the first evaluation. This finding suggests an alteration in the TSH response after BMT. A decreased TSH response in glucocorticosteroids-treated patients was observed. The authors conclude that the original disease, preparatory chemotherapy and BMT did not induce significant changes in thyroid function in this group of patients. Some patients, however, showed hormonal alterations resembling those found in patients with systemic non thyroid illness.

INTRODUÇÃO

Prêmio Nobel de Medicina devido aos seus estudos na área dos transplantes de medula óssea.

Embora o objetivo principal do TMO seja manter o paciente livre da doença inicial, este tipo de terapia pode acompanhar-se de uma série de complicações (KOLB, BENDER-GOETZE, 1990). As primeiras complicações descritas e que levaram muitos pacientes ao óbito, relacionavam-se a alguns aspectos inerentes ao próprio TMO como:

- a) Rejeição do enxerto medular, onde a medula transplantada começa a funcionar mas, após alguns dias ou semanas ocorre uma queda súbita na contagem celular no sangue periférico e a medula óssea mostra ausência de elementos mielóides (DEEG, 1984; DEEG, 1990);
- b) Doença enxerto contra-hospedeiro (GVHD) ocorre quando as células linfóides transplantadas, levam a uma resposta imuno-mediada contra os tecidos do hospedeiro, o que resulta na destruição de tecidos normais. Existem duas formas da doença, a que ocorre nos primeiros 100 dias pós-transplante (GVHD-AGUDO) e aquela que se manifesta após os 100 dias do TMO (GVHD-CRÔNICO) (DEEG, 1984; DEEG, 1990; PETZ, 1983; VOGELSANG, WAGNER, 1990);
- c) Imunodeficiência e complicações associadas como infecções fúngicas e bacterianas, pneumonite idiopática, infecções por citomegalovírus (DEEG, 1984);
- d) Toxicidade às drogas utilizadas durante o transplante (DEEG, 1984; VOSE, ARMITAGE, 1992).

A difusão da técnica do transplante, o aumento do número de pacientes transplantados e a melhor sobrevida destes pacientes, fizeram com que fossem detectadas alterações em órgãos não hematopoiéticos. Entre estas, destacam-se as complicações pulmonares, neurológicas, oculares, doenças malignas associadas (DEEG, 1983; DEEG, 1984; SHAFER, NUTTALL, POLLAK et al., 1975) e as alterações endócrinas (BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al., 1989; DOPFER, RANKE, BLUM et al., 1989; KEIHOLZ, KORBLING, FEHRENTZ, 1989; SANDERS, BUCKNER, LEONARD et al., 1983; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986; URBAN, SINGSHANDL,

GAMILLSCHEG, 1988). A quimioterapia e a radioterapia empregadas no preparo do transplante são consideradas os fatores etiológicos principais destas alterações (SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982).

Para que não ocorra uma rejeição rápida do enxerto, o receptor deve receber um regime de condicionamento com a finalidade de erradicar os elementos hematopoiéticos medulares pré-existentes, deixando espaço para as células doadoras e suprimir a resistência imunológica para permitir a pega do enxerto e erradicar as células malignas ou anormais (BEUTLER, 1983; RAMSAY, KIM, NESBIT, 1980; VOSE, ARMITAGE, 1992).

Existem muitos métodos de condicionamento pré-transplante que só não são empregados em circunstâncias especiais, como no transplante singênico (entre gêmeos idênticos) ou em pacientes portadores de imunodeficiência severa (GALE, 1985). A escolha da técnica de condicionamento depende da indicação para o transplante, da terapia utilizada anteriormente e dos resultados dos exames clínicos e laboratoriais (VOSE, ARMITAGE, 1992). Inicialmente a irradiação corporal total foi usada como único preparo para o TMO. O grupo de Seattle publicou em 1976 sua série inicial de 10 pacientes com leucemia aguda em fase final, condicionados somente com radioterapia. Destes, somente 1 paciente permaneceu vivo e livre da doença inicial 6 anos após o TMO (THOMAS, BUCKNER, BANAJI, 1977).

Como todos os fatores que contribuíram para a realização e aprimoramento do TMO, o regime de condicionamento também evoluiu, passando desta fase inicial onde os pacientes recebiam somente radioterapia para uma fase mais agressiva com o uso de quimioterapia combinada (ciclofosfamida, procarbazina e globulina antitímócito) associados à irradiação corporal total (ICT) ou irradiação linfocitária total (ILT), em doses fracionadas ou não (GALE, 1985; RAMSAY, KIM, NESBIT et al., 1980; THOMAS, STORB, CLIFT et al., 1975b). Atualmente o preparo consiste essencialmente de quimioterapia adequada à doença básica (GALE, 1985; THOMAS, STORB, CLIFT et al., 1975b).

Em condições benignas o preparo do receptor é direcionado para o controle da imunossupressão. No início foi utilizado ciclofosfamida isolada, porém o alto índice de rejeição do enxerto (de até 40% em grandes séries) (GALE, 1985), mediado pelo sistema imune residual funcionante continuava sendo um problema (HOWS, MARCH, LIU YIN et al., 1989; PETZ, 1983; THOMAS, STORB, CLIFT, 1975), que passou a ser minimizado com o uso de methotrexate e ciclosporina, introduzidos para a profilaxia da doença enxerto contra o hospedeiro (HOWS, MARCH, LIU YIN et al., 1989; SANDERS, 1986).

Nos pacientes com doenças malignas, o preparo do receptor não deve produzir somente a imunossupressão, mas objetiva também a destruição de todas ou quase todas as células leucêmicas (THOMAS, STORB, CLIFT et al., 1975). Este método de condicionamento inclui a irradiação corporal total e a ciclofosfamida. A irradiação corporal total em dose única ou em dose maior fracionada, foi o método de excelência utilizado por muitos autores. A ciclofosfamida é utilizada para aumentar a potência de destruição das células leucêmicas, conseguindo-se assim uma diminuição nos índices de recorrência da doença básica (BEUTLER, 1983; GALE, 1985; PETZ, 1983; SANDERS, 1986; THOMAS, STORB, CLIFT et al., 1975a, THOMAS, STORB, CLIFT et al., 1975b). Tendo em vista a significativa morbidade associada a tais regimes de condicionamento, outros métodos utilizando somente a quimioterapia, em combinação de uma ou mais drogas, passaram a ser preconizados como uma alternativa de preparo para o transplante (MORGAN, DODDS, SZER, et al., 1991; ZANDER, CULBERT, JAGANNATH et al., 1987). SANTOS, TUTSHKA, BROOKMEYER et al. (1983) propuseram para o preparo dos pacientes com doenças malignas, o uso de altas doses de bussulfam e ciclofosfamida, que é hoje o método mais utilizado. Outras combinações de dois ou mais quimioterápicos tem sido utilizadas com sucesso (ZANDER, CULBERT, JAGANNATH et al., 1987), associadas à quimioprofilaxia da doença enxerto contra o hospedeiro com methotrexate e ciclosporina (DEEG, THOMAS, KENNEDY et al., 1983; DEEG, STORB, APPELBAUM et al., 1984; FORMAN, FARBSTAIN, SCOTT et al., 1982).

Com a evolução do TMO passaram a ser observadas alterações na função endócrina, como disfunções tireoidianas, adrenocorticais, gonadais e no crescimento e desenvolvimento, tendo como principal fator etiológico os regimes preparatórios (SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986).

Anormalidades no crescimento e desenvolvimento tem importância fundamental para as crianças transplantadas. SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al. (1986) estudando 142 pacientes portadores de leucemia, entre a idade de 1 a 17 anos e em remissão por mais que um ano após o TMO, detectaram deficiência do hormônio de crescimento (GH) em 17 de 25 crianças que receberam radiação craneana prévia. Déficit parcial foi observado em 4 das irradiadas e em 6 de 18 que não foram submetidas a irradiação. A velocidade de crescimento estava diminuída em todos os pacientes. LEIPER, STANHOPE, LAU et al. (1987) também observaram déficit de crescimento em crianças no pós-TMO; 10 de 17 pacientes estudados (8 receberam radiação craneana profilática) apresentaram resposta inadequada do hormônio de crescimento a hipoglicemia insulínica e 3 pacientes apresentavam evidência de dano hipotalâmico pelo teste com GHRH (hormônio liberador de somatotrofina). O estudo da secreção espontânea noturna de GH realizado por HOVI, RAJANTIE, PERKKIO et al. (1990) em 10 crianças portadoras de leucemia, em um período de 0,7 a 5,1 anos após o TMO, mostrou um número normal de picos de GH porém, com baixas amplitudes. Os autores encontraram picos menores nas crianças submetidas a irradiação profilática do SNC, além da ICT preparatória. Em 19 pacientes portadores de meduloblastoma e em fase de crescimento, na época em que foram submetidos a irradiação craneoespinhal com 3600 rads, OBERFIELD, ALLEN, POLLACK et al. (1986) observaram que 73% dos pacientes apresentaram uma diminuição na velocidade de crescimento. Somente 3 de 10 destas crianças que se submeteram a testes de estímulo para liberação de GH apresentaram respostas anormais, sugerindo que a alteração do GH é uma disfunção secretória ou regulatória e não uma deficiência absoluta na produção hormonal. Resposta significativamente menor ao estímulo com GHRH também foi

observada por BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al. (1989), comparando adultos 1 a 6 anos pós-TMO com controles normais.

Os autores (DOPFER, RANKE, BLUM et al., 1989; HOVI, RAJANTIE, PERKKIO et al., 1990; KOLB, BENDER-GOTZE, 1990; LEIPER, STANHOPE, LAU et al., 1987; RAPPAPORT, BRAUER, 1989) acreditam que existam múltiplos fatores responsáveis pelas alterações do crescimento no pós-TMO, entre os quais a doença básica, quimioterapia, altas doses de esteróides, endocrinopatias, presença de GVHD com diminuição na produção hepática de somatomedina, além do dano direto da irradiação no crescimento esquelético.

A incidência do déficit de GH está relacionada a idade do paciente, dose de radiação e intervalo entre o TMO e a avaliação (HOVI, RAJANTIE, PERKKIO et al., 1990; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986). Crianças mais jovens são mais susceptíveis e quanto maior a dose e menor o fracionamento na aplicação da irradiação, maior o dano ao crescimento (DEEG, 1990).

Alterações da função gonadal são freqüentes em adultos em fase reprodutiva ou em pacientes pré-puberais após quimioterapia (LENTZ, BERGSTEIN, STEFFES et al., 1977). SANDERS, BUCKNER, LEONARD et al. (1983) estudaram os efeitos tardios sobre a função gonadal em 137 pacientes, 1 a 11 anos pós-TMO, preparados com ciclofosfamida e/ou ICT. Todas as mulheres com menos de 26 anos e 3 de 9 com mais de 26 anos que foram tratadas somente com ciclofosfamida, recuperaram os níveis de gonadotrofinas e menstruaram. O mesmo ocorreu somente com 3 de 38 mulheres condicionadas com ciclofosfamida e ICT. Dos 31 homens preparados somente com ciclofosfamida, 30 apresentavam níveis normais de hormônio luteinizante (LH), 20 tinham níveis normais de hormônio folículo estimulante (FSH) e 10 de 15 apresentavam espermatogênese. 36 de 41 homens preparados com ciclofosfamida e ICT mostraram níveis normais de LH e 10 dos 41 pacientes tinham níveis normais de FSH, e 2 de 32 pacientes apresentavam espermatogênese. Os autores concluíram que o uso isolado da ciclofosfamida não impede o retorno da função gonadal ao normal em mulheres jovens e na maioria dos homens, o que não ocorre quando se emprega a ICT associada. Em um grupo de 142 pacientes entre 1 e 17 anos

portadores de leucemia e que receberam ICT no preparo para o TMO, SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al. (1986) observaram que 44 pacientes (17 meninas e 27 meninos) já haviam completado a puberdade na época do transplante. As 17 meninas apresentaram amenorréia, níveis elevados de LH e FSH e níveis diminuídos de estradiol, nos primeiros dois anos após o TMO, caracterizando hipogonadismo primário. Em um período de 3 a 14 anos após o transplante, 4 pacientes apresentaram uma recuperação espontânea do hipogonadismo. Uma destas pacientes após 10 anos apresentou amenorréia e necessitou de suplementação hormonal cíclica. Em 25 meninos foram feitas dosagens de gonadotrofinas e testosterona, 10 apresentaram elevação de LH e 22 de FSH, com testosterona normal em todos.

BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al. (1989) estudaram os níveis de LH, FSH, estradiol e testosterona basais e pós-estímulo com gonadotrofina, em 23 pacientes (13 mulheres e 10 homens), comparando os pacientes submetidos a irradiação com aqueles preparados somente com quimioterapia. Todos os pacientes que receberam radiação, apresentaram um aumento significativo nos níveis de LH e FSH (basal e pós-estímulo). O estradiol foi significativamente menor e a testosterona não mostrou uma variação significativa em relação aos pacientes não irradiados, sugerindo uma preservação da função gonadal nos pacientes não irradiados.

KEILHOLZ, KORBLING, FEHRENTZ et al. (1990) observaram menopausa precoce pós-TMO em 15 mulheres com idade de 18 a 46 anos. A testosterona estava normal em 12 dos 18 homens estudados, com FSH moderadamente elevado em 16 e no limite superior nos outros 2, sugerindo aplasia germinal. Em um estudo da função gonadal de 187 mulheres entre 13 a 49 anos, avaliadas em um período de 1 a 15 anos pós-TMO, SANDERS, BUCKNER, AMOS et al. (1988) calcularam que a probabilidade de ter falência ovariana era de 0,35 em 7 anos para as pacientes que receberam ciclofosfamida isolada, e de 1,0 em 1 ano para as que receberam ciclofosfamida e ICT. A análise multivariada dos dados mostrou que ICT era o único fator que influenciava significativamente na falência ovariana. A ICT

e a idade da paciente na época do TMO, foram associadas significativamente com a diminuição na probabilidade de recuperação da função ovariana.

Em pacientes pré-puberais, SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al. (1986) estudando 35 meninas e 63 meninos pré-puberais na época do TMO, observaram que 16 das 35 meninas com média de idade de 14 anos no período da avaliação, em estágios variáveis de desenvolvimento puberal, 6 apresentaram menarca 2,3 a 5,5 anos após o TMO. Dez das 35 meninas e 21 dos 63 meninos apresentaram atraso no desenvolvimento das características sexuais secundárias, devido a hipogonadismo hipergonadotrófico provavelmente ocasionado pela ICT. Estes achados também foram observados por LEIPER, STANHNOPE, LAU et al. (1987) em 17 crianças na puberdade ou pré-puberais na época do transplante.

Apesar de alguns estudos descreverem em pacientes após ICT respostas sub-normais ao teste de estímulo com metirapona (DEEG, 1990; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986) não foram detectadas alterações clínicas de disfunção adrenal pós-TMO. KEILHOLZ, KORBLING, FEHRENTZ et al. (1989) avaliando a função adrenal através da dosagem de cortisol e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), encontraram níveis normais nos pacientes masculinos porém, níveis significativamente diminuídos foram observados em 5 de 12 mulheres estudadas. Estes achados sugeriram para os autores uma deficiência na produção de 17-hidroxiesteróides. BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al. (1989) submeteram 27 pacientes transplantados e 20 controles normais a prova de estímulo com hormônio liberador de corticotrofina (CRF). Os autores não encontraram diferença significativa nas dosagens de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) entre os dois grupos.

Entre as complicações endócrinas relacionadas ao TMO destacam-se as que ocorrem na glândula tireóide.

As alterações tireoidianas associadas ao TMO, podem ser divididas naquelas que ocorrem precocemente, nos primeiros 9 meses pós-TMO e nas que ocorrem após esta data (LIO, ARCESE, PAPA et al., 1988). Os relatos da literatura referentes às alterações

tardias da tireóide após o transplante, colocam quase que exclusivamente a radioterapia como o fator etiológico das disfunções tireoidianas. Muitos autores associam a radioterapia, principalmente da região da cabeça e pescoço, utilizada para o tratamento de neoplasias como o meduloblastoma (BROWN, LEE, BULLIMORE et al., 1983; OBERFIELD, ALLEN, POLLACK et al., 1985) ou na profilaxia de leucemia do sistema nervoso central (OLIFF, BODE, BERCU et al., 1979; SHALET, BEARDWELL, TWOMEY et al., 1977), à alterações de função (CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL et al., 1984; DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984; DOBBS, 1983; KAPLAN, GARNICK, GELBER et al., 1983; MAXON, THOMAS, SAENGER et al., 1977; SCHIMPFF, DIGGS, WISWELL et al., 1980; SMITH, ADLER, CLARCK et al., 1981) e neoplasias tireoidianas (FOGELFELD, WIVIOTT, SHORE-FREEDMAN et al., 1989; ROSEN, SIMPSON, SUTCLIFFE et al., 1984; SCHNEIDER, BEKERMANN, FAVUS et al., 1981).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

As alterações da função tireoidiana que ocorrem na fase inicial pós-TMO, ainda não estão bem definidas. Além disto, faltam dados que correlacionem os níveis hormonais pré-TMO com avaliações posteriores ao mesmo.

Com a finalidade de ampliarmos as informações pertinentes às disfunções tireoidianas relacionadas ao TMO, desenvolvemos um estudo na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com os seguintes objetivos:

- a) Avaliação da função tireoidiana antes do condicionamento (para detectarmos possíveis alterações devido à doença básica e seu tratamento);
- b) Avaliação da função tireoidiana 3 a 6 meses pós-TMO em pacientes condicionados somente com quimioterapia, comparando os resultados com os dados da literatura.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

A presença de alterações na função tireoidiana relacionadas ao Transplante de Medula Óssea não é um achado inesperado. Alterações tireoidianas tem sido descritas em pacientes portadores de doenças malignas tratados com quimioterapia e radioterapia (BAJORUNAS, 1980; DEEG, 1984; GLATSTEIN, McHARDY-YONG, BRAST, 1971). Estas alterações podem ser observadas no estudo de SHALET, BEARDWELL, TWOMEY et al. (1977) onde a função endócrina de 25 crianças foi avaliada após o tratamento de leucemia aguda. Em 5 casos o TSH basal estava elevado e em 3, ocorreu uma resposta exagerada ao TRH. Não foi detectado diferença significativa nos níveis séricos de TT3, TT4, retenção do T3 em resina e índice de tiroxina livre entre as crianças leucêmicas e um grupo controle normal. Os autores acreditam que as alterações encontradas na secreção do TSH, são devidas aos efeitos da radiação no eixo hipotalâmico-hipofisário, resultando na produção de uma substância semelhante ao TSH, mensurável por radioimunoensaio porém, biologicamente inativa. OLIFF, BODE, BERCU et al. (1979) não detectaram alteração nos níveis de T3, TSH-basal e prova do TRH em 23 pacientes portadores de leucemia aguda submetidos a irradiação profilática do SNC.

SKLAR, KIM e RAMSAY (1982) publicaram um estudo da função tireoidiana em 27 pacientes submetidos a TMO (sendo que 23 foram condicionados com radioterapia) e que sobreviveram no mínimo 12 meses após o transplante. A função tireoidiana (Índice de Tiroxina Livre e TSH) foi normal em 12 pacientes que foram estudados no período pré-TMO. Os autores detectaram disfunção tireoidiana em um período médio de 13 meses pós-TMO, em 10 de 23 pacientes (43%) submetidos a radioterapia prévia. Dos pacientes

irradiados, 6 de 11 que receberam radiação em dose única, apresentaram TSH elevado com ITL normal e 2 pacientes apresentaram hipotireoidismo primário (TSH elevado com ITL baixo); somente 2 de 12 pacientes que receberam radiação fracionada, apresentaram hipotireoidismo compensado. Nenhum paciente do grupo que não recebeu radiação pré-TMO apresentou alteração do TSH. Os anticorpos antitireoidianos foram normais em todos os 10 pacientes que apresentaram alteração tireoidiana. Levando-se em consideração que todos os pacientes irradiados foram submetidos a um forte esquema quimioterápico no período pré-TMO imediato, não se conseguiu excluir a possibilidade de que as alterações encontradas fossem uma interação entre estes dois fatores.

WEHMANN, GREGERMAN, BURNS et al. (1985) monitorizaram a função tireoidiana de 35 pacientes, condicionados com radioterapia, durante os primeiros 3 meses pós-TMO, com dosagens hormonais em diferentes períodos desde o internamento até a alta ou óbito. Em 19 pacientes ocorreu uma diminuição do TT4 para menos de 65% dos valores iniciais, em 13 não houve alteração e em 3 pacientes ocorreu um aumento dos níveis para mais de 140% dos valores iniciais. Em 10 pacientes, a queda dos níveis de TT4 foi acompanhada por uma diminuição do TT3, onde a média diminuiu de 118 para 28 ng/dl. Os autores observaram que a queda dos níveis de TT4 e TT3 eram precedidas por uma diminuição do TSH plasmático, e que na fase de recuperação os hormônios aumentavam concomitantemente. Estes achados sugeriram para os autores que devido a um fator ainda desconhecido, o estresse através de um mecanismo central, provoca em algumas pessoas uma alteração das células tireotróficas, inibindo a secreção de tireotrofina e contribuindo juntamente com o *clearance* acelerado para a diminuição da tiroxina.

Em 1986, SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al. (1986) observaram 45 pacientes (39%) de um total de 116 com TSH e/ou T4 alterados quatro anos após o TMO. Destes 45 pacientes, 18 (40%) apresentaram baixa reserva tireoidiana (TSH elevado - > 6,3 mIU/ml e T4 normal), 13 (28%) tinham TSH normal ou elevado com TT4 baixo, 7 (15,5%) apresentaram TSH normal com TT4 elevado e 7 apresentaram TSH e TT4 elevados. A hipertiroidemia parece ter sido o resultado do dano tireoidiano ocasionado pela ICT; não

foram investigadas eventuais anormalidades na ligação proteica. A alta taxa de alterações encontradas pelos autores deve-se provavelmente ao uso de radioterapia em todos os pacientes no período pré-transplante imediato, ao valor baixo do nível de TSH usado como critério de anormalidade e ao tempo médio de avaliação pós-TMO que foi de 4 anos. Porém neste estudo, a análise multivariada dos dados não demonstrou correlação significativa entre as alterações tireoidianas e a radiação craneana prévia, irradiação corporal total em dose única ou fracionada, presença ou não de doença enxerto contra hospedeiro, sexo e idade dos pacientes.

LEIPER, STANNHOPE, LAU et al. (1987), estudaram os efeitos da ICT e TMO sobre a tireóide de 17 crianças preparadas para o transplante com ciclofosfamida e ICT em dose única. Sete pacientes apresentaram função tireoidiana normal, com TT4, TSH basal e delta TSH normais (valor do pico máximo-valor basal). Seis estavam eutireoideos, porém com uma resposta exagerada do TSH na prova do TRH; três apresentaram hipotireoidismo sendo que em um deles o hipotireoidismo era secundário, com um aumento inadequado do TSH ao estímulo com TRH. Um paciente apresentava alteração da ligação proteica devido a alteração hepática crônica pela Doença Enxerto Contra-Hospedeiro (GVHD), com T4 livre normal. Os autores não acharam uma correlação positiva entre as alterações encontradas e a irradiação craneana prévia.

LIO, ARCESE, PAPA et al. (1988) publicaram um estudo da função tireoidiana de 13 pacientes portadores de leucose mielóide crônica, condicionados para o TMO com ICT fracionada e em baixas doses na tentativa de reduzir as alterações orgânicas causadas pela radioterapia. Os resultados, 11 a 54 dias pós-TMO, mostraram uma diminuição dos níveis de TT3 e TT4 em 9 e 13 pacientes respectivamente. A prova do TRH realizada nos primeiros 90 dias após o TMO, no período em que o TT4 estava mais baixo, apresentou uma resposta bloqueada, com reversão do quadro em um período de 9 meses após o transplante. Estes achados foram considerados pelos autores como uma consequência da alteração da secreção de tireotrofina provavelmente provocada pela radiação pré-TMO. A reversibilidade das alterações tireoidianas mostra neste trabalho o

efeito benéfico do fracionamento da dose de radiação sobre as alterações disfuncionais da tireóide, ao contrário de outros relatos (SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986; SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982). O fracionamento da dose não modifica o risco de aparecimento de tumores tireoidianos relacionados a baixas doses de radiação (FORGELFELD, WIVIOTT, SHORE-FREEDMAN et al., 1982; KOLB, BENDER-GOTZE, 1990). O benefício da ICT fracionada também foi relatado em 1989 por KEILHOLZ, KORBLING, FEHRENTZ et al. (1989) que não observaram alteração da função tireoidiana (TT4, TT3, TSH) em um estudo de 32 pacientes pós-TMO, com um período médio de observação de 15,8 meses.

BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al. (1989) publicaram um estudo da função tireoidiana de 23 pacientes pós-TMO, comparando os resultados da prova do TRH dos pacientes irradiados com os que não foram submetidos à radioterapia no pré-TMO. Todos os pacientes apresentaram níveis de TT3 e TT4 normais. Quatro pacientes submetidos a radioterapia, apresentaram TSH-Basal elevado e uma resposta exagerada ao TRH. Os pacientes irradiados apresentaram níveis de TSH significativamente maiores na prova do TRH quando comparados com os pacientes não irradiados.

SANDERS, SULLIVAN, WITHERSPOON et al. (1989) em um trabalho de revisão de 1989, mostram uma incidência de disfunção tireoidiana menor que 1% em 157 crianças transplantadas após preparo com quimioterapia isolada. No entanto, em 316 crianças onde a radioterapia foi associada, a incidência foi de 12-56%. A maior incidência parece ocorrer entre as submetidas a ICT em dose única, com 28-56% de disfunção tireoidiana e 13% de hipotireoidismo franco. Em pacientes submetidos a ICT fracionada estiveram presentes alterações tireoidianas em 12-21% e hipotireoidismo franco em 3% dos casos. Estas diferenças podem ser somente o reflexo de um período menor de seguimento nos pacientes que receberam dose fracionada. Estes achados confirmaram os resultados de URBAN, SCHMIDT, GAMILLSCHEG et al. (1987) que não detectaram alterações tireoidianas em 10 pacientes pós-TMO condicionados somente com quimioterapia.

A avaliação em 1990 por KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al. (1990), de 80 crianças transplantadas devido a anemia aplástica severa, leucemia não linfoblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda, por um período mínimo de 5 anos, condicionadas com altas doses de quimioterapia e radioterapia em dose única ou fracionada, mostrou a presença de hipotireoidismo compensado em 20 das 80 crianças, que se instalou em média 12,3 meses após o TMO, sendo que em 7 a alteração foi transitória com retorno dos níveis de TSH ao normal em 60 meses. Em pacientes transplantados por anemia aplástica os autores demonstraram uma incidência menor de hipofunção tireoidiana em 5 anos, relacionada segundo eles ao tipo de profilaxia empregada para a doença enxerto contra o hospedeiro (methotrexate, globulina antitímócito e prednisona). A presença de alterações foi maior com o uso isolado de methotrexate (82%) do que a associação de methotrexate, globulina antitímócito e prednisona (16%), sugerindo que o tipo de quimioprofilaxia para a doença enxerto contra o hospedeiro pudesse ser um fator causal na gênese das alterações tireoidianas pós-TMO, o que já havia sido sugerido anteriormente por SKLAR, KIM, RAMSAY (1982), na avaliação de 27 pacientes transplantados. Na análise dos fatores que poderiam ser prognósticos para o aparecimento do hipotireoidismo compensado os autores não encontraram diferença significativa entre idade, sexo e doença enxerto contra o hospedeiro (GVHD), porém o tipo de radiação e profilaxia parecem ter importância.

As alterações tireoidianas pós-TMO parecem estar relacionadas ao tipo de condicionamento e profilaxia empregados, ao intervalo entre o TMO e a avaliação, e ao número de avaliações realizadas. Nos estudos (BENKER, SCHAFER, HERMANNNS et al., 1989; KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al., 1990; LIO, ARCESE, PAPA et al., 1988; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986; SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982) onde a radioterapia fez parte do condicionamento, podemos observar um aumento na incidência de alterações tireoidianas. Pacientes com Doença de Hodgkin submetidos a radioterapia apresentam uma incidência de disfunção tireoidiana variável de 6% (GREEN, BRECHER, YAKAR et al., 1980; SMITH, ADLER, CLARK, 1981) a 79% (CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL et al., 1984; SCHIMPFF, DIGGS,

WISWELL et al., 1980; SHAFER, NUTTAIL, POLLAK et al., 1975). Os fatores que influenciam no aparecimento destas alterações, principalmente do hipotireoidismo (FUKS, GLADSTEIN, MARSA et al., 1976), estão relacionados a dose total de radiação, extensão do campo radioativo e tempo decorrido entre a radiação e avaliação (GLADSTEIN, McHARDY-YOUNG, BRAST et al., 1971). Uma correlação positiva entre a dose de radiação e lesão tireoidiana foi sugerida em muitos estudos (BAJORUNAS, 1980; DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984; GLADSTEIN, McHARDY-YOUNG, BRAST et al., 1971; GREEN, BRECHER, YAKAR et al., 1980; MAXON, THOMAS, SAENGER et al., 1967; SMITH, ADLER, CLARK et al., 1981).

CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL et al. (1984) estudando um grupo de 119 crianças com Doença de Hodgkin submetidas a radioterapia, encontraram uma incidência de 17% de TSH elevado no grupo que recebeu até 2600 rads (média de 2200 rads) e 75% nos pacientes que receberam mais de 2600 rads (média 4400 rads). O hipotireoidismo que ocorre nestes pacientes pode ser ocasionado pelo dano direto da radiação nas células foliculares ou pela indução de uma reação imunológica (CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL et al., 1984; TAMURA, SHIMAOKA, FRIEDMAN, 1981).

A radioterapia empregada no preparo para o TMO pode ser corporal total (ICT) ou linfóide total (ILT), sendo que a dose empregada é mais baixa (750 a 1350) que a utilizada para o tratamento das neoplasias, e pode ser aplicada em dose única ou fracionada (DEEG, THOMAS, KENNEDY et al., 1983; GALE, 1985; RAMSAY, KIM, NESBIT, 1980). SKLAR, KIM e RAMSAY (1982) não encontraram diferenças significativas em relação a presença de alterações tireoidianas entre pacientes que foram submetidos a ILT ou ICT. Quando é empregado dose única, a incidência de disfunção tireoidiana pode atingir 43% dos pacientes transplantados (BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al., 1989; KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al., 1990; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986; SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982). O fracionamento da dose de radiação diminui esta incidência (CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL et al.,

1984; KEIHOLZ, KORBLING, FEHRENTZ et al., 1989; LIO, ARCESE, PAPA et al., 1988; URBAN, SCHIMIDT, GAMILLSCHEG et al., 1987) e quando ocorrem, as alterações são reversíveis (LIO, ARCESE, PAPA et al., 1988).

Apesar da dose total de radiação utilizada no TMO ser menor que a preconizada para o tratamento dos linfomas, a incidência de disfunção tireoidiana, o tipo de anormalidade e o intervalo entre o tratamento e o aparecimento das alterações são semelhantes. Isto decorre do efeito biológico da radiação (RUBIN, CASARETT, 1968; SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982) que está diretamente relacionado à dose por sessão e à quantidade de radiação aplicada por unidade de tempo. O número de sessões utilizadas influencia de maneira inversa o efeito biológico da radiação. Na Doença de Graves (Bócio Difuso Tóxico) onde encontramos proliferação folicular e crescimento glandular, e em outras situações onde existam fatores bociogênicos associados ao aumento do índice mitótico e a proliferação celular, a glândula tireóide se torna mais vulnerável ao efeito radioativo (RICHARDS, WARA, GRUMBACH et al., 1976; SHALET, BEARDWELL, TWOMEY et al., 1977).

Existem poucas informações sobre os efeitos na função tireoidiana dos vários agentes quimioterápicos. O uso de L-asparaginase no tratamento de leucemia aguda, foi associado por BAJORUNAS (1980) a diminuição da tiroxina total, TSH normal e LT4 normal, achados compatíveis com alteração da TBG. Alterações tireoidianas foram descritas por vários autores (BAJORUNAS, 1980; SKLAR, 1982; DEEG, 1984; DOPFER, 1989; KEIHOLZ, 1989) em pacientes submetidos a quimioterapia para o TMO. Como na maior parte destes estudos foi empregado quimio e radioterapia, permanece dúvida sobre os efeitos da quimioterapia isolada.

A quimioterapia associada à radioterapia no tratamento de pacientes com linfoma, foi descrita por TAMURA, SHIMAOKA e FRIEDMAN (1981) como um fator protetor para a lesão tireoidiana imunológica radioinduzida. Os autores relatam 29% de TSH elevado e 17% de anticorpos antitireoidianos positivos nos pacientes tratados com quimio e radioterapia, e 58% e 48% respectivamente nos tratados somente com radioterapia. Esta hipótese é contestada por outros autores que não encontraram diferenças significativas

entre as duas formas de tratamento (CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL, 1984; DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984; SCHIMPF, DIGGS, WISWELL et al., 1980).

O uso do methotrexate (MTX) isolado para a profilaxia da doença enxerto contra hospedeiro (GVHD), parece aumentar a prevalência de disfunção tireoidiana conforme sugerido por KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al. (1990) e SKLAR, KIM, RAMSAY et al. (1982). Os autores citados sugerem que o uso combinado do MTX com Globulina Antitimócito (GAT) e Corticosteróides (CTC), promovem uma imunossupressão adicional, diminuindo a lesão imunológica determinada pela radioterapia.

Em pacientes com linfoma observa-se que quanto maior o intervalo entre a radiação e a avaliação tireoidiana, maior é a prevalência da disfunção (FLEMING, BLACK, THOMPSON et al., 1985; LAM, TSE, WANG et al., 1987; MAXON, THOMAS, SAENGER et al., 1977; OBERFIELD, ALLEN, POLLACK et al., 1986; SANDERS, SULLIVAN, WITHERSPOON et al., 1989). O início das alterações é insidioso e benigno, começando com uma diminuição da reserva tireoidiana (apenas aumento do TSH nos primeiros 12 meses de terapia) e progredindo em alguns casos para hipotireoidismo franco em 5 a 7 anos (BEUTLER, 1983). TAMURA, SHIMAOKA e FRIEDMAN (1981) observaram que quando o intervalo era menor que 2 anos, a presença de TSH elevado era de 26% subindo para 62% em 6 anos. Um atraso na resposta do TSH ao TRH foi detectado em 28 de 31 pacientes submetidos a irradiação por carcinoma de nasofaringe 1 ano após a radiação, sugerindo um distúrbio precoce na liberação de TSH (LAM, TSE, WANG et al., 1987). SANDERS, SULLIVAN, WITHERSPOON et al. (1989) discutindo a incidência de alterações relacionadas à dose de radioterapia, consideraram a possibilidade de que o tempo entre a radiação e o estudo tenha sido o responsável pela menor incidência de alterações no grupo que recebeu radiação fracionada.

KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al. (1990) estudando crianças pós-TMO tratadas com radioterapia, observaram que 35% das crianças com hipotireoidismo compensado, apresentaram aumento transitório de TSH com níveis retornando ao normal 11-

75 meses pós-TMO. A recuperação da função tireoidiana foi descrita por autores até com doses maiores de radiação (CONSTANTINE, DONALDSON, McDOUGALL et al., 1984; DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984).

Nos estudos que realizaram dosagens seriadas dos hormônios tireoidianos após o tratamento radioterápico, podemos observar uma tendência no aumento das alterações. Esta tendência é observada tanto nos trabalhos que avaliaram as alterações imediatas como é o caso de WEHMANN, GREGERMANN, BURNS et al. (1985) quanto em estudos mais tardios (KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al., 1990; LIO, ARCESI, PAPA et al., 1988). Um exemplo é o grupo de Minneapolis (DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984) que relata 88% de hipotireoidismo compensado ou primário após radioterapia para o tratamento de linfoma, sendo que os pacientes foram avaliados em média por 94 meses com dosagens hormonais de 6 em 6 meses.

As alterações tireoidianas do período pós-TMO são muitas vezes semelhantes aquelas encontradas em pacientes graves, denominada "Síndrome do Doente Eutireoidiano" (*Euthyroid Sick Syndrome*), que ocorrem por diversos fatores em doenças agudas ou crônicas graves e mesmo na simples restrição calórica. As alterações hormonais encontradas nesta síndrome podem caracterizar-se por níveis séricos de T3 total (TT3) e T3 livre (LT3) diminuídos, associados a valores de T3 reverso (rT3) aumentados; níveis séricos de T4 total (TT4) normal, diminuído ou elevado, com T4 livre (LT4) baixo e TSH geralmente normal, podendo também ocorrer alteração da resposta do TSH ao TRH (MARDELL, GAMLEN, 1983; UTIGER, 1980; WARTOFSKY, BURMAN, 1982).

O termo "Síndrome do T3 baixo" muitas vezes é usado como sinônimo da "Síndrome do doente eutireoidiano" devido a alta incidência(70%) de diminuição do T3 sérico encontrada em pacientes com doenças graves (BERMUDEZ, SURKS, OPPENHEIMER, 1975). Esta síndrome caracteriza-se por nível sérico baixo de T3 com T4 normal; a diminuição na produção do T3 ocorre devido a uma redução na conversão extra-tireoidiana do T4 em T3, sendo que a concentração do LT3 e do Índice de T3 livre

também estão diminuídos, indicando que não há alteração na ligação proteica (ENGLER, BURGER, 1984).

A concentração do rT3 oscila de maneira inversa a do T3 e geralmente está aumentada nas doenças não tireoidianas (BRENT, HERSMAN, 1986; ENGLER, BURGER, 1984; RUSSO, VIEIRA, MUNIZ et al., 1987; SLAG, MORLEY, ELSON et al., 1981). O rT3 é um isômero inativo do T3, produzido em sua maior parte (98%) através da retirada de um átomo de iodo do anel interno do T4 (5'-deiodação), uma via alternativa do metabolismo do T4 (BURMAN, 1978; CAVALIERI, 1991). A remoção do rT3 envolve a 5'-deiodação pela mesma enzima que converte T4 em T3 (CHOPRA, HERSHMAN, PARDRIDGE et al., 1983). A alteração na relação rT3/T3 é devida a uma diminuição da 5'-deiodação, o que leva a uma redução do *clearance* metabólico do rT3, elevando seus níveis no soro (CAVALIERI, RAPAPORT, 1977; CAVALIERI, 1991; KAPTEIN, ROBINSON, GRIEB et al. 1982; WARTOFSKY, BURMAN, 1982). A concentração do rT3 livre também está aumentada, indicando que a ligação do rT3 às proteínas de transporte não é a responsável pelo aumento observado. Estas alterações também estão presentes em pacientes em restrição calórica, doença hepática, diabetes melito descompensado ou jejum prolongado (CHOPRA, CHOPRA, SMITH et al., 1975; ENGLER, BURGER, 1984; HEPNER, CHOPRA, 1979; NAEIJE, GOLDSTEIN, CLUMECK et al., 1978; SPENCER, IUM, WILBER et al., 1983).

CHOPRA, SOLOMOM, HEPNER et al. (1979) avaliaram as vantagens em dosar rT3 em pacientes com doença não tireoidiana e TT4 baixo, observando que o rT3 associado ao LT4 dosado pela diálise de equilíbrio, foi o melhor índice na diferenciação diagnóstica entre os pacientes hipo e os eutireoideos. RUSSO, VIEIRA e MUNIZ (1987) também conseguiram diferenciar através da dosagem de rT3, pacientes eutireoideos com doença sistêmica grave de pacientes hipotireoideos. Os pacientes com doença sistêmica grave apresentaram valores de rT3 aumentados, enquanto que os hipotireoideos mostraram níveis significativamente diminuídos em relação a indivíduos normais.

A tiroxina pode apresentar três comportamentos básicos em pacientes com doença não tireoidiana (ENGLER, BURGER, 1984):

- a) **Tiroxina normal:** *clearance* metabólico normal e índice de produção normal ou levemente diminuído de T4 resultam em concentração sérica normal. Porém, a fração livre do T4 medida pela diálise de equilíbrio freqüentemente está aumentada, indicando uma diminuição da ligação do T4 às suas proteínas de transporte. Entretanto, o produto da fração dialisável do T4 com a concentração do TT4 leva a um LT4 normal ou aumentado. Os fatores responsáveis pela diminuição da ligação proteica nas doenças não tireoidianas não estão bem definidos. Uma das possibilidades é a diminuição na concentração da pré-albumina ligada a tiroxina (TBPA) que ocorre em pacientes graves, porém mesmo que esta inibição fosse completa ela aumentaria somente em 30% a fração dialisável do T4. Estas observações levaram CHOPRA, CHUA TECO, NGUYEN et al. (1979) a investigar em pacientes com doenças não tireoidianas, a presença de uma substância capaz de inibir a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas séricas. Seus estudos iniciais mostraram que esta substância não é dialisável, é lábil ao calor e precipita-se em pH ácido. Pensou-se inicialmente que se tratava de uma imunoglobulina M (IgM), porém estudos posteriores mostraram uma relação positiva entre os ácidos graxos livres e a substância inibidora da ligação proteica dos hormônios tireoidianos. A observação de que os ácidos graxos livres estão aumentados nas doenças não tireoidianas quando a substância inibidora da ligação proteica está presente no soro, sugere que esta substância seja uma molécula lipídica (MENDEL, FROST, CAVALIERI, 1986). CHOPRA, CHUA TECO, MEAD et al. (1985), estudando a concentração sérica de alguns ácidos graxos em pessoas normais e pacientes com doenças não tireoidianas, mostraram um aumento significativo principalmente do ácido oleico, no soro de pacientes que apresentavam substância inibidora da ligação proteica positiva. A causa do aumento dos ácidos graxos não está bem esclarecida, parece ser resultado da

injúria lipolítica das membranas celulares pela ativação da fosfolipase A2. A observação de que a administração no homem ou no rato do fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) recombinante se associa a uma diminuição da concentração sérica de TT3 e TT4 semelhante ao que ocorre nas doenças não tireoidianas, fez com que CHOPRA, SAKANI, CHUA e TECO (1991) determinassem os níveis do FNT- α em pacientes com doença não tireoidiana, hipotireoidismo e hipertireoideos. A concentração sérica não foi significativamente diferente em qualquer grupo e não houve correlação entre os níveis de TT4, TT3 ou rT3 no grupo de pacientes com doença não tireoidiana. Quando o LT4 foi avaliado separadamente observou-se uma correlação positiva entre o FNT- α e a concentração do LT4 e fração dialisável do T4 livre. Esta relação pode ser resultado do aumento dos ácidos graxos livres que ocorre nas doenças não tireoidianas.

- b) **Tiroxina baixa:** é observada mais freqüentemente em pacientes criticamente doentes e é considerada por alguns autores como um índice de predição de alta mortalidade. Assim, SLAG, MORLEY, ELSON et al. (1981) avaliaram a função tireoidiana de 86 pacientes graves encontrando uma correlação entre a diminuição dos níveis de tiroxina e mortalidade. Níveis de T4 menores que 3,0 mcg/dl estavam associados a 84% de mortalidade, níveis entre 3,0 e 5,0mcg/dl a 50% e quando o T4 foi maior que 5mcg/dl a mortalidade foi de 15%. Nos pacientes que sobrevivem, a diminuição do T4 é transitória e os níveis retornam ao normal com a recuperação da doença. A fração do T4 livre medida pela diálise de equilíbrio está aumentada e a concentração do LT4 está normal. Observa-se uma discrepância entre os valores de LT4 obtidos por diálise de equilíbrio e o ITL que se encontra abaixo da variação habitual para o hipotireoidismo. Estes achados também são consistentes com a presença de uma substância inibidora da ligação proteica. Os estudos da cinética do T4 mostram que o *clearance* metabólico e o índice catabólico fracional estão aumentados e o índice de produção do T4 está

diminuído quando comparado a pacientes normais. O mais importante nestes casos é excluir a presença de hipotireoidismo.

- c) **Tiroxina alta:** os sinais clínicos de hipertireoidismo estão ausentes. O aumento do TT4 está associado a elevações no ITL e o TT3 está dentro do normal ou nos níveis de hipotireoidismo. O TSH é estimulado pelo TRH, porém o delta é significativamente menor que em pacientes eutireoideos saudáveis. Esta resposta é diferente daquela observada em pacientes hipertireoideos, onde não se observa resposta do TSH ao TRH. Nos pacientes com doença não tireoidiana e T4 alto, pode entretanto também ocorrer ausência de resposta do TSH ao TRH sem causa definida.

O uso rotineiro do LT4 como um índice de avaliação da função tiroideana deve ser criterioso, porque apesar da diálise de equilíbrio ser o método de escolha para dosar os níveis de tiroxina livre, as dificuldades inerentes ao método tornam sua utilidade clínica bastante reduzida (MELMED, CHOPRA, 1983), fazendo com que *kits* comerciais para medida direta e o Índice de Tiroxina Livre (ITL) sejam cada vez mais utilizados. Em pacientes com doença não tireoidiana o ITL tende a apresentar valores subnormais, o que deixa dúvida sobre a presença ou não de hipotireoidismo (BRENT, HERSMAN, 1986; WARTOFSKY, BURMAN, 1982). Estas observações levaram MELMED (1982) a testar vários *kits* comerciais para avaliar os métodos de medida do LT4 em pacientes com doença sistêmica, concluindo que existe uma correlação significativa entre o LT4 medido pela diálise com o medido por outros métodos e o ITL. Porém, RUSSO, VIEIRA e MUNIZ (1987) não conseguiram diferenciar através da dosagem do LT4 por radioimunoensaio indireto (*Clinical Assays*) um grupo de pacientes com doença não tireoidiana de um grupo com hipotireoidismo. SURKS, HUPART, PAN et al. (1988) conseguiram diferenciar pacientes com hipotiroxinemia eutireoidiana devido a doença sistêmica daqueles com hipotireoidismo, através da dosagem de LT4 pela diálise de equilíbrio e ultrafiltração de soro não diluído, encontrando uma correlação altamente significativa entre os dois métodos.

Vários autores descreveram alterações nos níveis de TSH em pacientes com alterações orgânicas sistêmicas. VINIK, KALK, McLAREN et al. (1975) e SPENCER, IUM, WILBER et al. (1983) mostraram que o jejum prolongado diminuiu a resposta do TSH ao TRH. Estes achados também foram demonstrados em pacientes com diabetes melito descompensado, por NAEIJE, GOLDSTEIN, CLUMECK et al. (1978) e CAVALIERI (1991). CHOPRA, HERSHMANN, PARDRIDGE et al. (1983) observaram que em doenças sistêmicas pode existir uma diminuição da secreção de tireotrofina pela presença aumentada de substâncias como cortisol, dopamina, hormônio de crescimento e peptídeos opiáceos, secretados em resposta ao estresse provocando uma inibição da resposta ao TRH, além da liberação de somatostatina que age diminuindo a secreção de TSH pela hipófise. Alterações discretas na secreção dos hormônios tireoidianos, apesar de manter ainda níveis séricos dentro dos limites normais, podem alterar a resposta do TSH ao TRH. Assim WARTOFSKY e BURMAN (1982) observaram bloqueio da resposta do TSH ao TRH na presença de pequenos aumentos na concentração sérica dos hormônios tireoidianos. De modo inverso, a diminuição do TT4 sérico pouco abaixo do ponto limite da contraregulação hipofisária, foi associada pelos mesmos autores a um aumento da resposta do TSH ao TRH. A magnitude da resposta ao TRH, utilizada como um índice do verdadeiro estado metabólico do paciente, pode entretanto sofrer alterações em pacientes com doença sistêmica, como já mencionado.

MATURLO, ROSEMBAUM, PAN et al. (1980) verificaram a validade do teste de estímulo com TRH em pacientes com doenças não tireoidianas, examinando os efeitos de uma diminuição dos hormônios tireoidianos provocada por iodo. Apesar da diminuição significativa dos níveis de LT4 e LT3, somente 57% dos pacientes apresentaram um aumento da resposta do TSH ao TRH. Os autores sugerem que existe uma alteração na regulação do TSH em muitos pacientes com doença não tireoidiana, e que uma concentração normal de TSH pode não ser um índice válido do estado de eutireoidismo.

Diminuição dos níveis de TSH e supressão da resposta ao TRH, assim como alteração nos níveis das iodotironinas tem sido associados ao uso de glicocorticóides em doses

farmacológicas por muitos autores (BRABANT, BRABANT, RANFT et al., 1987; DUICK, WARREN, NICOLOFF et al., 1974; RE, KOURIDES, RIDGWAY et al., 1976; SOWERS, CARLSON, BRAUTBAR et al., 1977; WARTOFSKY, BURMAN, 1982). DUICK, WARREN, NICOLOFF et al. (1974) estudando 9 pacientes eutireoideos e 6 hipotireoideos em tratamento com tiroxina, observaram após uma dose de dexametasona de 12 mg e 8 mg respectivamente, uma diminuição significativa do TT3 24 horas após a administração da droga, com retorno aos níveis basais em 48 horas. Estas observações demonstram um efeito agudo direto dos glicocorticóides no metabolismo do TT3 levando a redução dos seus níveis séricos, que seria o resultado da redução na produção extra tireoidiana do TT3 a partir do TT4, mudança na distribuição do TT3 ou aumento do seu *clearance*.

CHOPRA, WILLIAMS, ORGIAZZI et al. (1975) avaliando pacientes hipo e hipertireoideos, encontraram diminuição dos níveis de TT3 associada a um aumento do rT3 e nenhuma alteração dos níveis de TT4 após administração de dexametasona, sugerindo uma diminuição da atividade da 5'-deiodase e/ou aumento da atividade da 5-deiodação. RE, KUORIDES, RIDGWAY et al. (1976) demonstraram que os glicocorticóides, em pacientes com hipotireoidismo, reduzem os níveis de TSH, a reserva de TSH e a resposta ao TRH através da ação direta na secreção pituitária do hormônio, sem levar à alteração do *clearance* periférico das iodotironinas. BRABANT, BRABANT, RANFT et al. (1987) estudando a secreção circadiana e pulsátil do TSH em homens eutireoidianos sob a influência dos corticóides, concluem que a secreção de TSH é pulsátil no homem normal e que os efeitos indiretos, possivelmente TSH-mediados, dos corticóides (quando administrados por longo tempo) no metabolismo dos hormônios tireoidianos levam a um aumento do rT3 e diminuição dos níveis de TT3 e TT4. A observação de que a diminuição dos hormônios tireoidianos não provocam um aumento da secreção de TSH é para os autores, uma evidência da ação suprapituitária dos glicocorticóides. A dose e o tempo de administração dos corticóides parecem fundamentais na supressão do TSH basal e TRH-estimulado (SOWERS, CARLSON, BRAUTBAR et al., 1977).

WARTOFSKY e BURMAN (1982) acreditam que paciente com doença sistêmica que apresentam diminuição da ligação às proteínas (secundária a inibidores circulantes) com TT4 baixo e T3 de captação em resina alto, sofrerão um aumento das alterações se forem administrados corticóides.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de junho de 1989 à março de 1991.

Foram estudados inicialmente 28 pacientes, 19 homens e 9 mulheres, com indicação para transplante de medula óssea (TMO). Dos 28 pacientes iniciais, 15 foram a óbito antes da segunda avaliação, sendo excluídos do estudo.

Fizeram parte do estudo 13 pacientes, 9 homens e 4 mulheres. A idade dos pacientes na época do transplante variou de 9 a 39 anos (média de 22,6 anos) (tabela 1).

A indicação para o transplante foi Anemia Aplástica Idiopática Severa (AAS) em 8 pacientes; Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em 2 pacientes; Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em 3 pacientes (tabela 1).

TABELA 1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES ESTUDADOS

PACIENTE	REGISTRO	IDADE	SEXO	DOENÇA BÁSICA
1	920527	22	M	AAS
2	940271	31	M	AAS
3	943645	39	F	AAS
4	913897	10	M	AAS
5	936240	27	F	AAS
6	292535	27	M	AAS
7	941382	30	M	AAS
8	936993	20	M	AAS
9	924761	09	M	LMA
10	922655	20	M	LMC
11	932299	20	M	LMC
12	288532	19	F	LMA
13	954462	21	F	LMC

M = Masculino

F = Feminino

AAS = Anemia Aplástica Severa

LMA = Leucemia Mielóide Aguda

LMC = Leucemia Mielóide Crônica

Os critérios usados para inclusão dos pacientes foram os seguintes:

- a) ser submetido a transplante de medula óssea alogênico;
- b) não ter iniciado qualquer regime de condicionamento antes da primeira avaliação;
- c) tempo de sobrevida mínimo de 6 meses após o transplante.

Consideramos o dia do transplante como o dia zero, os dias anteriores ao transplante são precedidos de um sinal negativo e os posteriores de um sinal positivo.

O condicionamento pré- transplante variou com a doença básica, sendo o seguinte (tabela 2):

- a) Anemia Aplástica Severa: Ciclofosfamida endovenosa, dose total de 120 mg/kg de peso, dividida em 4 dias;
- b) Leucemia (LMA ou LMC): Ciclofosfamida endovenosa, dose total de 120 mg/kg de peso, dividida em 2 doses; Bussulfan via oral, dose total de 16 mg/kg de peso, dividido em 4 doses.

Para a imunoprofilaxia da doença enxerto contra o hospedeiro foi utilizado (tabela 2):

- a) Anemia Aplástica Severa: Ciclosporina A endovenosa, na dose de 5mg/kg de peso ao dia, com diminuição progressiva da dose até o dia +180, quando possível. Methotrexate na dose de 15 mg/m² de superfície corporal no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 e +6. Os pacientes 7 e 8 receberam corticóides na dose de 1 mg/kg de peso;
- b) Leucemias (LMA ou LMC): Ciclosporina A endovenosa, na dose de 5 mg/kg de peso ao dia, com diminuição progressiva da dose até o dia +180, foi utilizada em todos os pacientes. Methotrexate na dose de 15 mg/m² no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 e +6 foi utilizado em 3 pacientes. Corticóides em altas doses, de 0,5 mg/kg de peso a 1,0 mg/kg de peso, foram usados com diminuição progressiva dos dias +7 a +28, em todos os pacientes. Um dos pacientes com leucemia recebeu Methotrexate intra-tecal.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME CONDICIONAMENTO E PROFILAXIA

PACIENTE	D. BÁSICA	CONDICIONAMENTO	PROFILAXIA
1	AAS	CFA	CSP+MTX
2	AAS	CFA	CSP+MTX
3	AAS	CFA	CSP+MTX
4	AAS	CFA	CSP+MTX
5	AAS	CFA	CSP+MTX
6	AAS	CFA	CSP+MTX
7	AAS	CFA	CSP+MTX+CTC
8	AAS	CFA	CSP+MTX+CTC
9	LMA	CFA+BU	CSP+CTC
10	LMC	CFA*+BU	CSP+MTXIT+CTC
11	LMC	CFA*+BU	CSP+CTC
12	LMA	CFA*+BU	CSP+MTX+CTC
13	LMC	CFA*+BU	CSP+MTX+CTC

CFA = Ciclofosfamida 200mg/kg

CFA* = Ciclofosfamida 120mg/kg

Bu = Bussulfan 16mg/kg

CTC = Corticóide

CSP = Ciclosporina

MTX = Methotrexate

MTXIT = Methotrexate Intratecal

AAS = Anemia Aplástica Severa

LMA = Leucemia Mielóide Aguda

LMC = Leucemia Mielóide Crônica

Todos os pacientes receberam suporte nutricional parenteral, com a finalidade de manter a necessidade calórica adequada.

Foram empregados antibióticos profiláticos de rotina e em doses terapêuticas quando necessário, assim como outras medidas suportivas essenciais em pacientes imunodeprimidos.

Realizamos 3 avaliações da função tireoidiana, a primeira durante o internamento para o transplante e antes do início da quimioterapia preparatória. A segunda em média no dia +96,6 (variando do dia +62 ao +148 pós-TMO) e a terceira, em média no dia +202 (variando do dia +164 ao +217 pós-TMO) (tabela 3).

TABELA 3 - DATA DO TRANSPLANTE E AVALIAÇÕES

PACIENTE	DATA TMO	1ª AVAL.	2ª AVAL.	3ª AVAL.
1	20/12/89	-06	+100	+202
2	06/06/90	-07	+98	+189
3	04/06/90	-06	+91	+184
4	19/09/89	-06	+95	+193
5	30/04/90	-06	+99	+189
6	14/07/89	-07	+108	+211
7	08/05/90	-06	+148	+217
8	02/04/90	-10	+94	+199
9	27/04/90	-08	+72	+170
10	10/08/90	-09	+101	+164
11	12/04/90	-09	+91	+194
12	05/10/90	-11	+62	+159
13	03/10/90	-09	+97	+159
Médias		-7,6	+96,6	+202

As seguintes drogas estavam sendo usadas pelos pacientes por ocasião das avaliações:

- a) 1ª avaliação: o paciente 3 estava em uso de estrógenos e corticóides. Paciente 5 em uso de progestágenos;
- b) 2ª avaliação: 3 pacientes (6,9,12) estavam em uso de ciclosporina e corticóide em altas doses, o paciente 5 usava ciclosporina e progestágenos e os demais faziam uso somente de ciclosporina;
- c) 3ª avaliação: todos os pacientes com exceção de um (12) mantinham a ciclosporina, 3 pacientes(3,6,9) usavam corticóide associado. O paciente 5 mantinha o uso de progestágenos (tabela 4).

As principais complicações observadas foram (tabela 5):

- a) Doença Enxerto Contra Hospedeiro em 6 pacientes (nºs 3, 6, 9, 10, 11, 12);
- b) Rejeição do transplante em 2 pacientes (3 e 6), o paciente 6 portador de AAS apresentou recuperação autóloga posterior;

c) Recidiva da doença básica ocorreu na paciente (12), portadora de LMA, na época da terceira avaliação.

TABELA 4 - DROGAS EM USO DURANTE AS AVALIAÇÕES

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. +96,6	3ª AVAL. +202
1	-	CSP	CSP
2	-	CSP	CSP
3	Estr.+CTC	CSP	CSP+CTC
4	-	CSP	CSP
5	Prog.	CSP+Prog.	CSP+Prog.
6	-	CSP+CTC	CSP+CTC
7	-	CSP	CSP
8	-	CSP	CSP
9	-	CSP+CTC	CSP+CTC
10	-	CSP	CSP
11	-	CSP	CSP
12	-	CSP+CTC	-
13	-	CSP	CSP

CSP = Ciclosporina

Estr. = Estrogênio

CTC = Corticóide

Prog. = Progesterona

TABELA 5 - COMPLICAÇÕES PRESENTES NA ÉPOCA DAS AVALIAÇÕES

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. +96,6	3ª AVAL. +202
1	-	Ginecomastia	Herpes Zoster
2	-	-	-
3	Metrorragia	GVHD-Pele	Rejeição M.O.
4	-	-	-
5	-	Amenorréia Hepatite Droga	Amenorréia
6	-	GVHD Trombocitopenia	Rejeição M.O.
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	GVHD	GVHD
10	-	GVHD	GVHD
11	-	GVHD	-
12	-	GVHD Eritema Nodoso	Recidiva LMA
13	-	-	-

GVHD = Doença Enxerto Contra Hospedeiro

M.O. = Medula Óssea

LMA = Leucose Mielóide Aguda

As amostras de sangue foram armazenadas a uma temperatura de 20 graus Celsius negativos, até a época da análise.

Todas as amostras foram dosadas em duplicata e pelo mesmo ensaio evitando assim, variabilidade entre ensaios.

Nas 3 avaliações foram realizadas dosagens basais de: T3 total (TT3); T4 total (TT4); T3 reverso (rT3); T4 livre (LT4); T3 livre (LT3); Anticorpo antitireoglobulina (AATG); Anticorpo antimicrosomal (AAMI) e Prova de estímulo com TRH.

As dosagens das iodotironinas foram feitas por radioimunoensaio, com os seguintes *kits* :

- a) T3 Total (LIEBLICH, UTIGER, 1972), T4 Total (LARSEN, DOKALOVA, SIPULA et al., 1973), T3 Reverso (CHOPRA, 1974): **Biodata**, Milão, Itália;
- b) T4 livre (WITHERSPOON, SHULER, GARCIA et al., 1980): **Baxter**, Cambridge, EUA;
- c) T3 Livre (EKINS, 1978): **Incstar Corp.**, EUA;
- d) TSH foi dosado por ensaio sensível imunorradiométrico (IRMA) (IAN, 1988): **Serono**;
- e) Os anticorpos antimicrosomal e antitireoglobulina foram dosados pelo teste de Hemoaglutinação (PERRIN, BUBEL, 1974): **Miles, Ames**, Japão.

Na prova do TRH foi injetado endovenosamente 200 mcg de Tireotrofina (TRH) e foram colhidas amostras sanguíneas para dosagem de TSH nos tempos 0, 30 e 60 minutos.

Os valores normais das dosagens são:

T4 total = 4,5 a 12 ug/dl
T3 total = 60 a 200 ng/dl
T4 livre = 0,7 a 1,8 ng/dl
T3 livre = 1,5 a 5,0 pg/ml
T3 reverso = 9,0 a 35,0 ng/dl
TSH = 0,43 a 3,8 uIU/ml
Limites de sensibilidade do ensaio:
- Superior = 50 uIU/ml
- Inferior = 0,02 a 0,04 uIU/ml

Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio foram os seguintes, respectivamente:

T4 livre = 5,4% e 7,6%
T3 livre = 5,36% e 7,15%
T3 reverso = 6,3% e 8,1%
TSH = 2,47% a 3,5%

Os valores do TSH basal das três avaliações e a resposta do TSH ao TRH foi comparada a um grupo de 29 indivíduos normais, considerando-se normal um delta (pico máximo - valor base) maior que 2 mIU/ml e menor que 28 mIU/ml.

Na análise estatística (BOX, HUNTER, HUNTER, 1978; NEGRILLO, 1988) dos resultados das dosagens hormonais foram utilizados os seguintes testes:

- Análise não paramétrica:

- a) Prova de Cochran = T3 total e T4 livre;
- b) Escore de Van Der Waerden = T4 total, T4 livre e T3 reverso;
- c) Teste de Assimetria à Direita = T3 total, T4 total, T3 livre e Delta do TSH na prova do TRH;
- d) Teste de Friedman = TSH Basal isolado nas 3 avaliações.

- Análise paramétrica:

- a) Análise de Variância Sobre os Dados = TSH nos tempos basal, 30 e 60 minutos;
- b) Teste *t* de *Student* = TSH Basal.

O nível de significância(alfa) utilizado foi de 0,01.

RESULTADOS

RESULTADOS

Apresentaremos os resultados da avaliação da função tireoidiana pré-TMO (1ª avaliação) e pós-TMO (2ª e 3ª avaliações) de 13 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Os resultados das dosagens hormonais serão apresentados individualmente com as respectivas médias, desvio padrão e comparações entre as médias das avaliações. Os dados serão expostos em tabelas e gráficos numerados consecutivamente.

1 T4 TOTAL (TT4)

As médias foram normais nas três avaliações sendo as seguintes:

1ª avaliação = 9,1 mcg/dl ($\pm 1,45$)

2ª avaliação = 8,81 mcg/dl ($\pm 2,58$)

3ª avaliação = 9,3 mcg/dl ($\pm 3,76$).

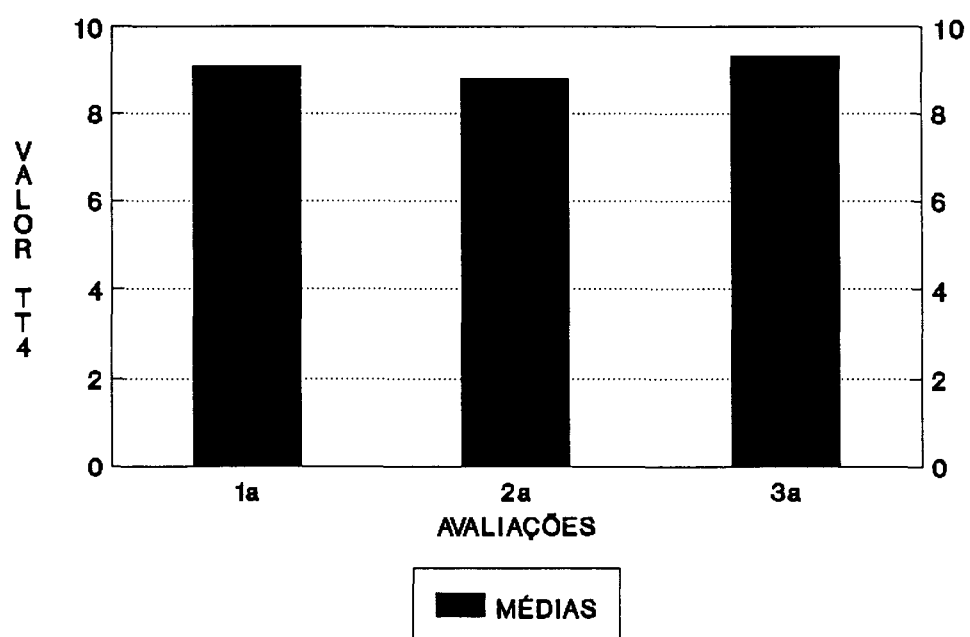
Apesar de ocorrer uma variação da média entre a 1ª e 2ª avaliação, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre as 3 avaliações pelo teste de Assimetria à direita. As avaliações individuais através do Escore de Van Der Waerden não mostraram diferença estatística com os valores normais previamente descritos.

TABELA 6 - RESULTADOS DO T4 TOTAL

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. + 96,6	3ª AVAL. + 202
1	8,4	7,2	8,0
2	12,0	8,6	9,8
3	7,2	6,8	6,2
4	9,4	10,5	16,0
5	10,0	8,4	6,4
6	8,8	7,2	6,0
7	7,2	5,8	6,4
8	10,5	7,8	9,5
9	10,0	13,0	9,0
10	8,4	14,5	17,0
11	9,5	10,0	13,0
12	10,0	8,4	6,0
13	7,1	6,4	8,0
Média	9,11	8,81	9,33
Desvio Padrão	1,45	2,58	3,73

Valores de T4 em mcg/dl

**FIGURA 1 - MÉDIAS DO T4 TOTAL
DAS 3 AVALIAÇÕES**



VALOR NORMAL T4 TOTAL- 4,5 a 12 mg/dl

2 T3 TOTAL (TT3)

As médias foram normais nas três avaliações repectivamente:

1ª avaliação = 156,7 ng/dl ($\pm 30,73$)

2ª avaliação = 167,8 ng/dl ($\pm 28,11$)

3ª avaliação = 154,4 ng/dl ($\pm 59,88$).

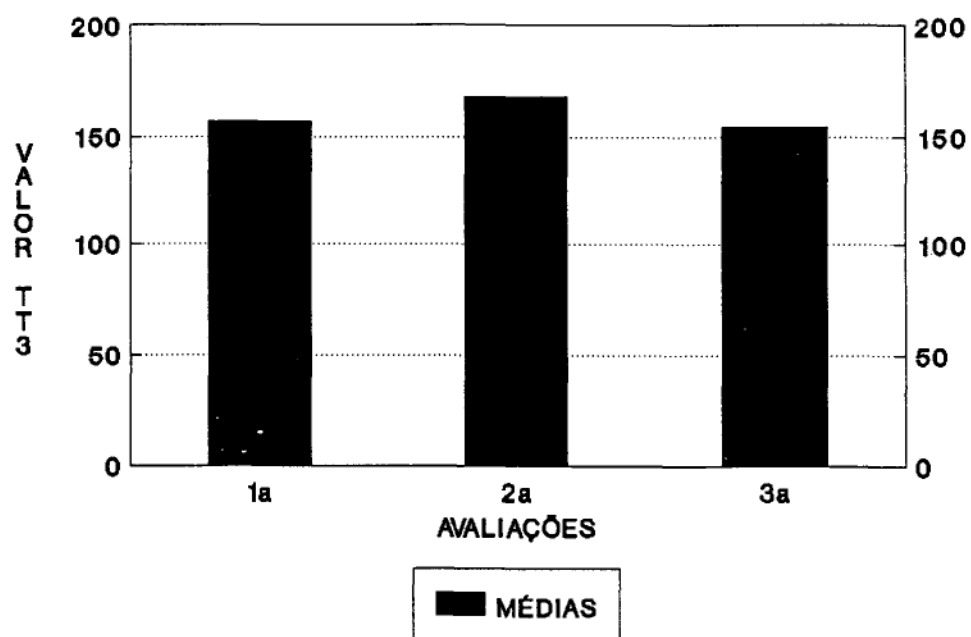
A análise estatística pelos testes de Cochran e Assimetria à direita não evidenciaram diferença significativa entre as avaliações ou na análise individual de cada avaliação.

TABELA 7 - RESULTADO DO T3 TOTAL

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. + 96,6	3ª AVAL. + 202
1	170	140	150
2	150	180	200
3	98	120	84
4	170	182	260
5	200	180	112
6	155	170	200
7	135	130	120
8	200	170	175
9	190	180	150
10	170	230	160
11	140	180	240
12	140	170	66
13	119	150	90
Média	156,7	167,8	154,4
Desvio Padrão	30,73	28,11	59,88

Valores de T3 Total em ng/dl.

**FIGURA 2 - MÉDIAS DO T3 TOTAL
DAS 3 AVALIAÇÕES**



VALOR NORMAL T3 TOTAL - 60 a 200 ng/dl

4 T4 LIVRE (LT4)

As médias das avaliações foram normais, sendo respectivamente:

1ª avaliação = 1,29 ng/dl ($\pm 0,51$)

2ª avaliação = 1,32 ng/dl ($\pm 0,64$)

3ª avaliação = 1,18 ng/dl ($\pm 0,39$).

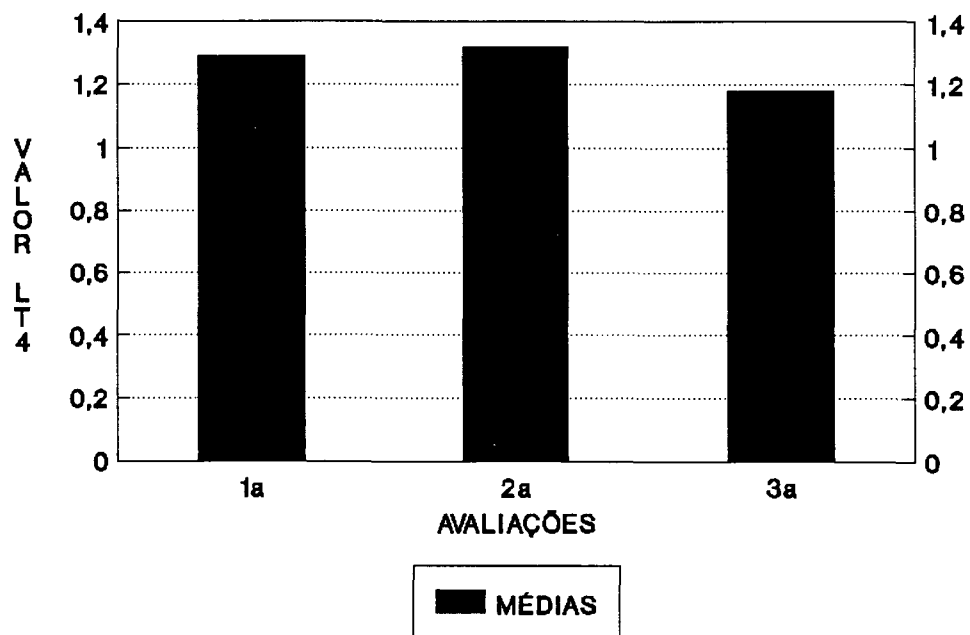
A análise estatística pelo Teste de Cochran não evidenciou diferença significativa nas avaliações isoladas, assim como o Escore de Van Der Waerden não mostrou diferença entre as três avaliações.

TABELA 8 - RESULTADOS DO T4 LIVRE

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. +96,6	3ª AVAL. +202
1	1,3	1,1	1,6
2	1,6	1,9	1,3
3	0,1	1,1	1,1
4	0,9	0,5	1,5
5	0,9	0,5	0,7
6	1,2	2,1	1,3
7	1,5	1,0	1,0
8	2,1	1,6	1,3
9	1,9	2,8	2,2
10	1,0	1,0	0,7
11	1,2	1,3	1,0
12	1,4	1,4	0,9
13	1,7	0,9	0,8
Média	1,29	1,32	1,18
Desvio Padrão	0,51	0,64	0,39

Valores de T4 Livre em ng/dl

**FIGURA 3 - MÉDIAS DO T4 LIVRE
DAS 3 AVALIAÇÕES**



VALOR NORMAL T4 LIVRE - 0,7 a 1,8 ng/dl

4 T3 LIVRE (LT3)

A média nas três avaliações foram normais, respectivamente:

1ª avaliação = 3,10 pg/ml ($\pm 1,10$)

2ª avaliação: 3,53 pg/ml ($\pm 1,49$)

3ª avaliação = 3,15 pg/ml ($\pm 1,79$).

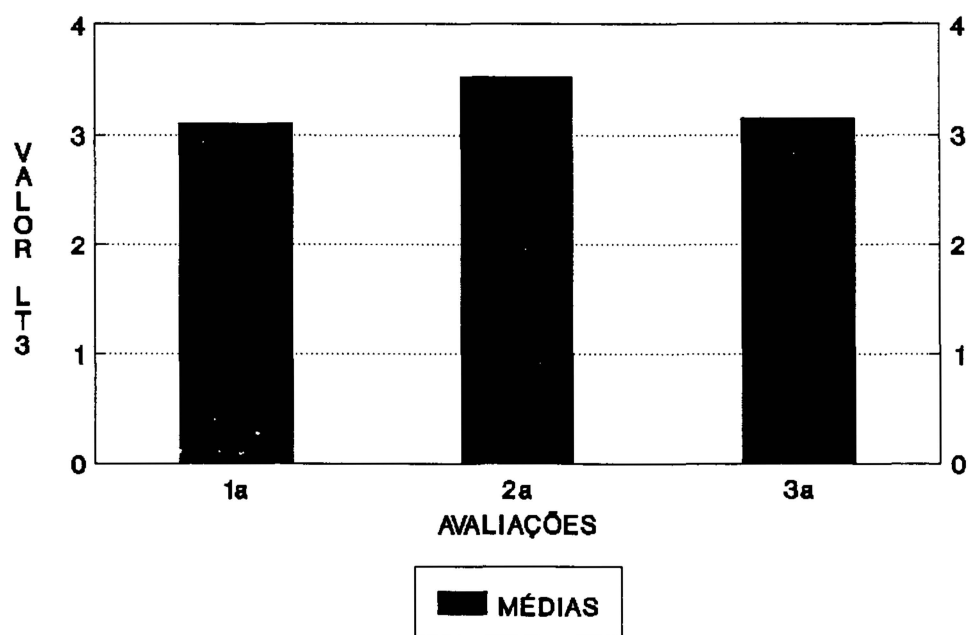
A análise estatística através do teste de Assimetria à direita não mostrou diferença entre as 3 avaliações.

TABELA 9 - RESULTADOS DO T3 LIVRE

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. +96,6	3ª AVAL. +202
1	3,7	2,2	2,7
2	2,4	4,3	3,0
3	2,8	2,2	1,2
4	3,3	5,2	5,6
5	2,1	2,8	2,1
6	1,6	4,8	7,6
7	2,2	2,3	2,7
8	3,7	3,1	1,8
9	4,8	6,8	4,3
10	4,8	3,0	2,7
11	1,7	4,8	3,7
12	3,0	2,5	1,5
13	4,3	2,0	2,1
Média	3,10	3,53	3,15
Desvio Padrão	1,10	1,49	1,79

Valores de T3 Livre em pg/ml

**FIGURA 4 - MÉDIAS DO T3 LIVRE
DAS 3 AVALIAÇÕES**



VALOR NORMAL T3 LIVRE - 1,5 a 5,0 pg/ml

5 T3 REVERSO (rT3)

As médias das duas primeiras avaliações foram normais, sendo as seguintes:

1ª avaliação = 33,8 ng/dl ($\pm 15,4$)

2ª avaliação = 34,3 ng/dl ($\pm 14,3$).

Na 3ª avaliação a média foi de 43,6 ng/dl ($\pm 17,7$) acima do valor normal de referência.

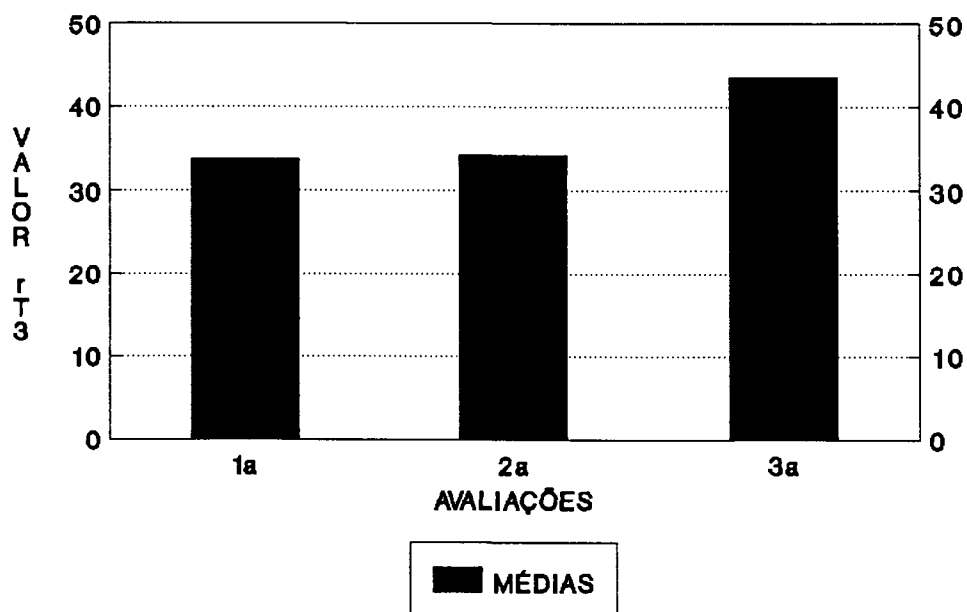
Apesar de observarmos uma variação de 9 ng/dl entre as médias da 2ª e 3ª avaliação, a estatística através do Escore de Van Der Waerden não mostrou diferença significativa entre as avaliações.

TABELA 10 - RESULTADOS DO T3 REVERSO

PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. +96,6	3ª AVAL. +202
1	20,0	14,0	27,0
2	60,0	55,0	52,0
3	60,0	25,0	56,0
4	25,0	36,0	39,0
5	38,0	33,0	60,0
6	55,0	36,0	28,0
7	16,0	20,0	31,0
8	24,0	24,0	33,0
9	36,0	48,0	48,0
10	22,0	64,0	90,0
11	21,0	34,0	29,0
12	34,0	36,0	39,0
13	29,0	22,0	36,0
Média	33,8	34,3	43,6
Desvio Padrão	15,4	14,3	17,7

Valores de T3 reverso em ng/dl

**FIGURA 5 - MÉDIAS DO T3 REVERSO
DAS 3 AVALIAÇÕES**



VALOR NORMAL
T3 REVERSO - 9,0 a 35,0 ng/dl

6 TSH

6.1 TSH BASAL

As médias foram normais nas três avaliações:

1ª avaliação = 4,0 uIU/ml ($\pm 2,5$)

2ª Avaliação = 3,8 uIU/ml ($\pm 4,0$)

3ª avaliação = 2,7 uIU ($\pm 2,5$).

Nota-se uma variação de 1,3 uIU/ml entre o valor médio do TSH-Basal da 1ª avaliação em relação a 3ª, porém a análise estatística não mostra diferença através do teste t de *Student* quando comparamos as avaliações entre si e até mesmo quando comparamos os resultados do TSH basal das 3 avaliações com o TSH de um grupo de 29 pacientes normais.

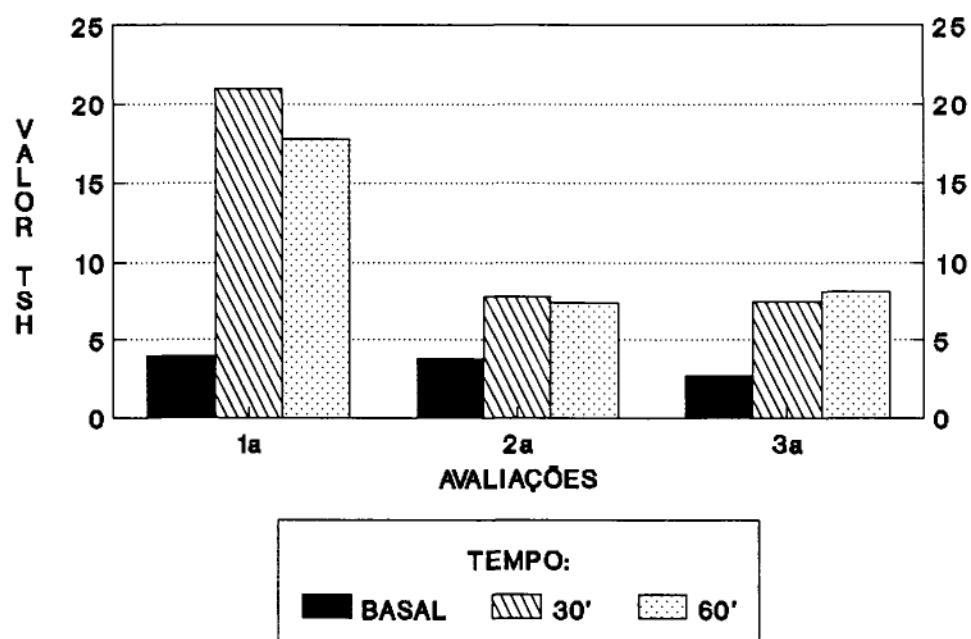
TABELA 11 - RESULTADOS DO TSH NA PROVA DO TRH NAS 3 AVALIAÇÕES

PAC.	1ª AVAL. Pré-TMO			2ª AVAL. +96,6			3ª AVAL. +202		
	B	30	60	B	30	60	B	30	60
1	10	40	27	15	16	14	4,7	11	9,6
2	2,1	13	8,8	1,3	7,0	5,6	1,15	12	9,6
3	0,09	0,35	0,12	0,1	0,03	1,1	0,03	0,03	0,07
4	6,0	7,6	16	8,4	7,4	7,8	9,6	11	11
5	3,5	22	18	2,1	4,8	4,2	0,35	0,45	0,88
6	3,5	24	19	7,0	15	12	1,8	0,16	0,47
7	3,8	25	19	1,6	13,5	16	1,8	16	15
8	4,4	16,5	18	2,9	8,6	8,4	3,3	9,8	11
9	1,5	7,6	2,6	2,6	3,5	1,0	1,21	1,5	1,0
10	6,8	34	30	2,3	10	4,9	4,4	6,8	4,9
11	3,3	46	24	2,9	9,0	24	3,0	2,6	24
12	2,0	19	35	1,15	2,5	12	1,7	10	12
13	5,0	18	14	2,3	4,8	6,4	2,1	16	6,4
Média	4,0	21,0	17,8	3,8	7,8	7,4	2,7	7,48	8,14
Desvio Padrão do Basal		2,5			4,0			2,5	

Valor do TSH em uIU/ml antes e após estímulo com TRH nos tempos, basal, 30 e 60 minutos.

Desvio Padrão dos valores basais.

**FIGURA 6 - MÉDIA DO TSH NA PROVA TRH
DAS 3 AVALIAÇÕES**



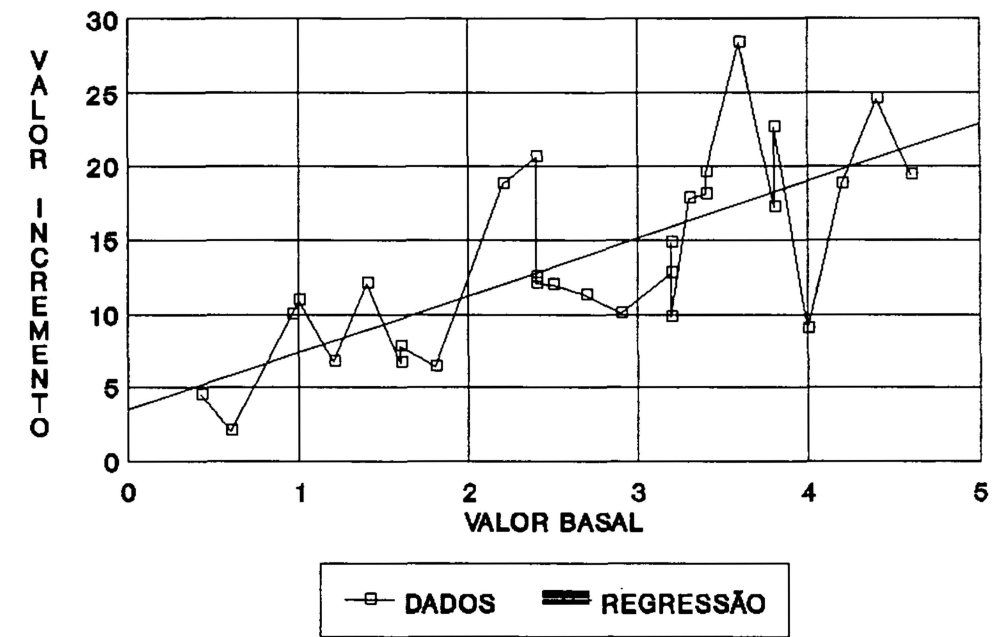
TSH em uIU/ml

TABELA 12 - TSH-BASAL E DELTA-TSH DO GRUPO-CONTROLE

PACIENTE	TSH-BASAL	DELTA-TSH
1	2,4	20,6
2	3,2	12,8
3	3,6	28,4
4	2,7	11,3
5	3,3	17,8
6	1,8	6,4
7	3,8	17,2
8	4,6	19,4
9	0,96	10,0
10	3,4	18,1
11	2,4	12,6
12	3,2	14,8
13	4,2	18,8
14	0,42	4,48
15	3,4	19,6
16	2,9	10,1
17	2,2	18,8
18	1,2	6,8
19	1,4	12,1
20	4,0	9,0
21	1,6	7,8
22	2,4	12,1
23	1,0	11,0
24	2,5	12,0
25	4,4	24,6
26	1,6	6,7
27	0,6	2,0
28	3,8	22,7
29	3,2	9,8
Média	2,63	13,7
Desvio Padrão	1,18	6,34

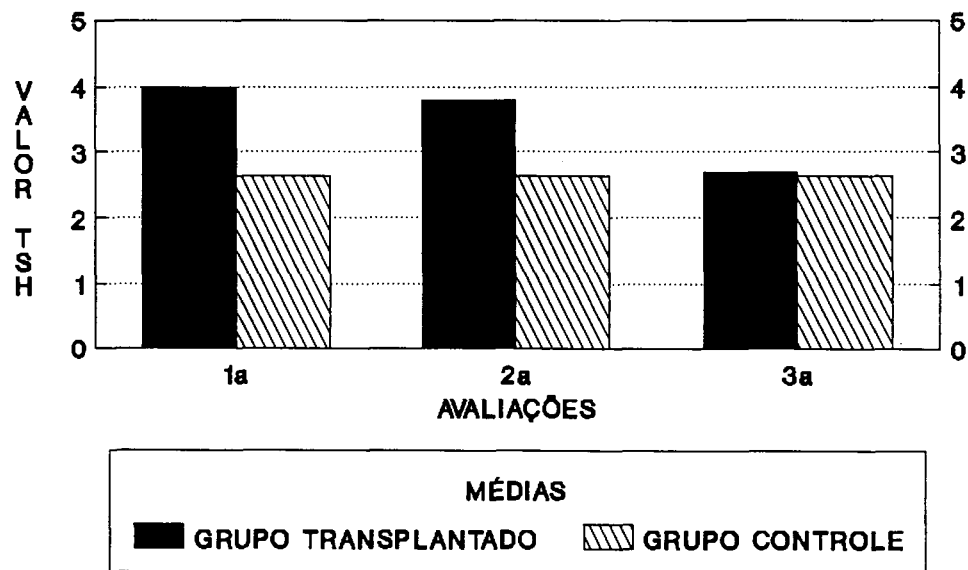
TSH em uIU/ml

**FIGURA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE TSH BASAL E
DELTA TSH - GRUPO CONTROLE**



TSH uIU/ml

**FIGURA 8 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DO
TSH BASAL DO GRUPO TRANSPLANTADO COM
GRUPO CONTROLE**



VALOR NORMAL
TSH-BASAL = 0,43 a 3,8 uIU/ml

7 DELTA TSH (D-TSH)

1ª avaliação:

A média do delta foi de 18,95 uIU/ml ($\pm 11,91$) sendo que, somente 1 paciente (3) não apresentou estímulo com a prova e 4 pacientes (1, 10, 11, 12) apresentaram delta-TSH elevado, porém com os níveis de iodotironinas normais caracterizando hipotireoidismo subclínico ou compensado.

2ª Avaliação:

O delta médio foi de 6,16 uIU/ml ($\pm 5,97$), menor 12,8m uIU/ml que na 1ª avaliação, 4 pacientes (1, 3, 4, 9) não apresentaram resposta ao estímulo.

3ª Avaliação:

O delta médio foi de 6,73 uIU/ml ($\pm 6,94$), com uma não resposta em 5 pacientes (3, 4, 5, 6, 9) e uma resposta inadequada do paciente 10.

Na correlação entre o Delta-TSH e a corticoterapia observamos que na 1ª avaliação o paciente 3 estava em uso de corticosteróides e não apresentou resposta ao TRH. Na 2ª avaliação os pacientes 6,9 e 12 apresentaram uma diminuição do Delta-TSH em relação a 1ª avaliação, sem corticóides. Na 3ª avaliação o Delta-TSH manteve-se menor ou suprimido nos pacientes 3, 6 e 9. Os pacientes 3 e 12 mesmo após a retirada do corticóide apresentaram uma resposta menor em relação a 1ª avaliação.

O estudo estatístico pelo Teste de Assimetria à Direita mostra uma diferença significativa ($p = 0,002$) entre a 1ª e 2ª avaliações e entre a 1ª e 3ª avaliações ($p = 0,0038$), não encontrando diferença significativa entre a 2ª e 3ª avaliações. Quando comparamos os resultados do delta-TSH de cada avaliação com o delta de um grupo controle normal, não encontramos diferença significativa entre eles.

TABELA 13 - RESULTADOS DA VARIAÇÃO (DELTA) DO TSH NA PROVA DO TRH

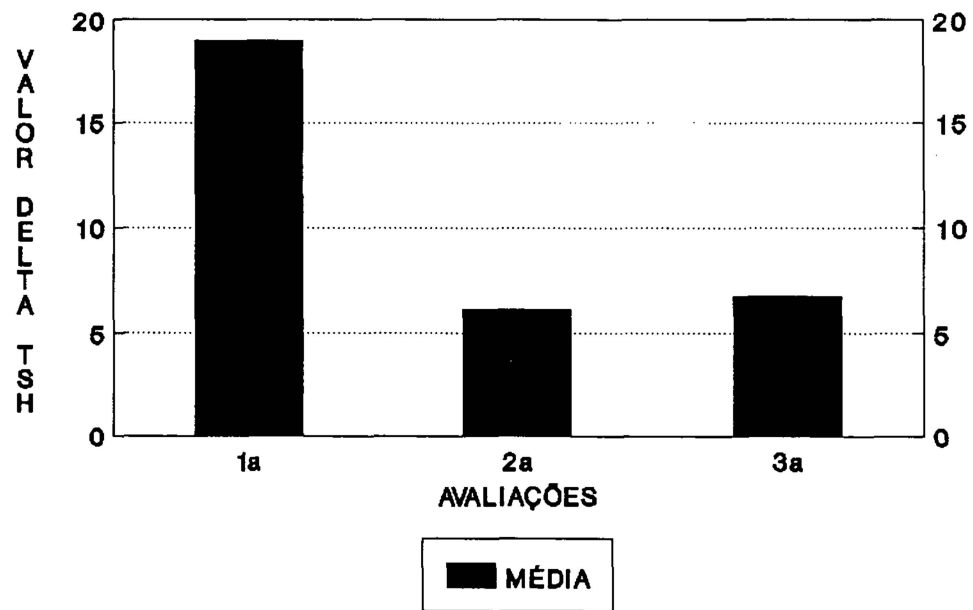
PACIENTE	1ª AVAL. Pré-TMO	2ª AVAL. +96,6	3ª AVAL. +202
1	+30	+1,0#	+6,3
2	+10,9	+5,7	+10,8
3	-0,23*#	+1,0#	+0,04*#
4	+10	-0,6#	+1,4
5	+18,5	+2,7	+0,53#
6	+20,5	+8,0*	-1,33*#
7	+21,2	+11,9	+14,2
8	+13,6	+5,7	+7,7
9	+6,1	+0,9*	+0,29*#
10	+27,2	+7,7	+2,4
11	+42,7	+21,1	+21
12	+33	+10,85*	+10,3
13	+13	+4,1	+13,9
Média	+18,95	+6,16	+6,73
Desvio Padrão	11,91	5,97	6,94

Valores do delta-TSH em uIU/ml

* Em uso de corticóide

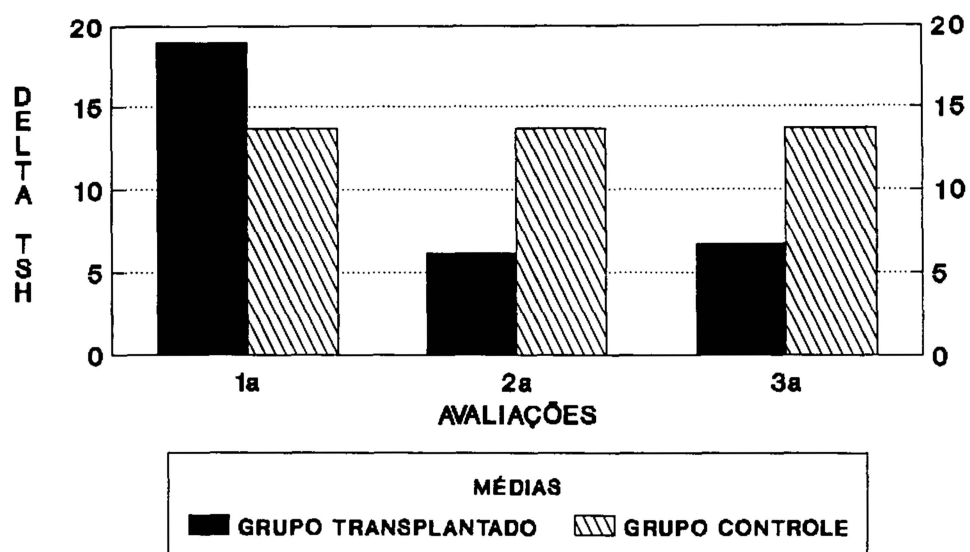
Prova TRH/TSH bloqueada

**FIGURA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS
DO DELTA-TSH DAS 3 AVALIAÇÕES**



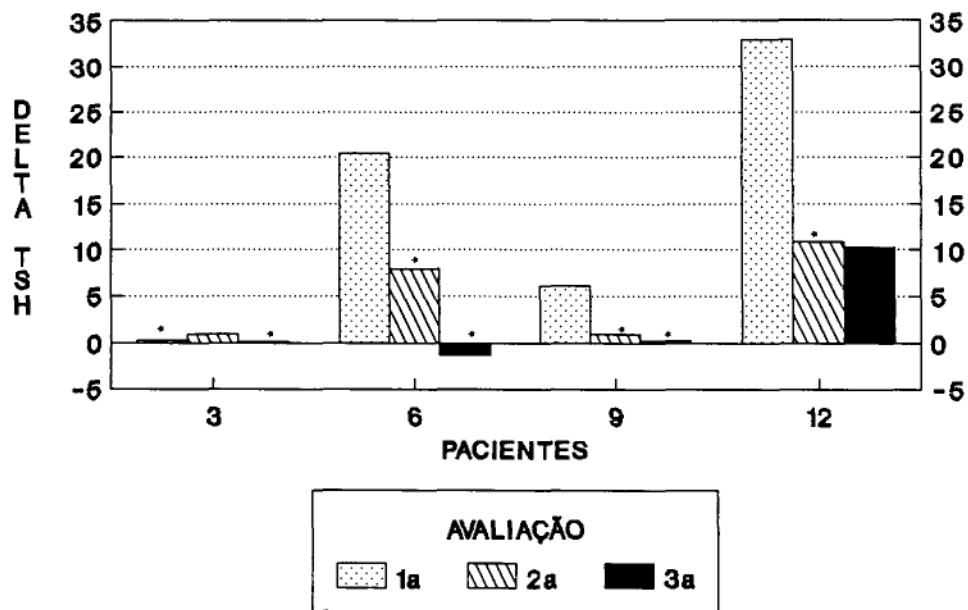
VALOR NORMAL
DELTA TSH - > 2 uIU/ml e < 28 uIU/ml

**FIGURA 10 - COMPARAÇÃO DA MÉDIA DO
DELTA-TSH DO GRUPO TRANSPLANTADO COM
DELTA MÉDIO DO GRUPO CONTROLE**



VALOR NORMAL
DELTA TSH - > 2 uIU/ml e < 28 uIU/ml

**FIGURA 11 - COMPARAÇÃO DA CORTICOTERAPIA
E DELTA-TSH NOS PACIENTES 3, 6, 9 e 12**



• EM USO DE CORTICÓIDE
DELTA-TSH EM uIU/ml

8 ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS

8.1 ANTICORPO ANTIMICROSSOMAL (AAMI)

1ª Avaliação:

Três pacientes apresentaram AAMI positivos, 1 portador de AAS (3) apresentou título de 1:25.600 e 2 pacientes (10 e 11) com LMC, apresentaram respectivamente títulos de AAMI 1:1600 e 1:100.

2ª Avaliação:

Três pacientes apresentaram AAMI detectáveis, em 1 paciente (8) portador de LMA o título foi de 1:100 e 2 pacientes (9 e 13) portadores de LMA e LMC respectivamente, os títulos foram de 1:400 nos dois.

3ª Avaliação:

Quatro pacientes apresentaram AAMI positivos, 3 portadores de AAS (3, 7, 8) nos seguintes títulos 25000; 1:100; 1:100, e 1 paciente portador de LMC (13) com título de 1:100.

8.2 ANTICORPO ANTITIREOGLOBULINA (AATG)

1ª avaliação:

Dois pacientes com AAS (1, 3) apresentaram AATg positivos, nos valores de 1:100.

2ª avaliação:

Todos os pacientes apresentaram AATg negativos.

3ª Avaliação:

Três pacientes portadores de AAS (2, 3, 5) apresentaram anticorpos positivos, respectivamente 1:100; 1:400; 1:100.

TABELA 14 - RESULTADO DAS DOSAGENS DOS ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS

PACIENTE	1ª Aval.		2ª Aval.		3ª Aval.	
	AAMI	AATG	AAMI	AATG	AAMI	AATG
1	-	1:100	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	1:100
3	1:25.600	1:100	-	-	1:25.000	1:400
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	1:100
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	1:100	-
8	-	-	1:100	-	1:100	-
9	-	-	1:400	-	-	-
10	1:1600	-	-	-	-	-
11	1:100	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	1:400	-	1:100	-

AAMI = Anticorpo Antimicrosomal

AATG = Anticorpo Antitireoglobulina

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Na avaliação pré-TMO dos 13 pacientes por nós estudados, as médias das dosagens hormonais foram normais, concordando com os achados de SKLAR (1982), LIO (1988), OLLIF (1979) e VOORHESS (1986) que também não encontraram alterações nas avaliações pré-TMO ou após o tratamento de leucemia.

Na 1ª avaliação um dos nossos pacientes (1) apresentou TSH-basal elevado e os pacientes 10, 11 e 12 apresentaram TSH-basal normal, todos com resposta exagerada ao TRH, porém com níveis de T3 e T4 normais, sugerindo hipotireoidismo subclínico ou compensado que não pôde ser confirmado nas avaliações pós-TMO. Estes achados são semelhantes ao de SHALET, BEARDWELL, TWOMEY et al. (1977) que observaram tais alterações em 5 de 25 pacientes após o tratamento de leucemia aguda, sugerindo que estas alterações devam-se aos efeitos da radiação profilática sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário. Considerando o fato de que nenhum dos pacientes do nosso estudo foram submetidos a profilaxia do sistema nervoso central com radioterapia antes da 1ª avaliação, não podemos afirmar que não ocorram alterações funcionais tireoidianas devido a radioterapia para o tratamento profilático de leucose no sistema nervoso central. Os resultados normais da média da avaliação pré-TMO, sugerem que as alterações detectadas posteriormente sejam atribuídas ao próprio TMO e não ao tratamento da doença básica.

Hipotiroxinemia isolada ou associada a alterações do TSH tem sido descritas após o TMO (LIO, ARCESE, PAPA et al., 1988; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986; SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982; WEHMANN, BURMAN, 1982). Em nosso estudo, não observamos alterações na média do T4 total nas avaliações pós-TMO (tabela 6 e figura 1).

Alterações do TT4 foram observadas por SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., (1986) em 28,8% dos pacientes que apresentaram alteração do TT4 e/ou TSH. A alta taxa de alterações encontradas pelos autores deve-se provavelmente ao uso de radioterapia no condicionamento e ao longo período de avaliação, fatores relacionados nos estudos de BENKER (1989), DEVNEY (1984), KATSANIS (1990), LIO (1988), SCHIMPF (1980), SHAFFER (1975), SKLAR (1982) e WEHMANN (1985) ao aumento na incidência de alterações. Dois de 10 pacientes do grupo de SKLAR, KIM e RAMSAY (1982) apresentaram hipotireoidismo primário, sendo a radioterapia o provável agente etiológico. Uma diminuição significativa na média do TT4 foi observada por LIO, ARCESE, PAPA et al. (1988) em 13 pacientes 11 a 54 dias pós-transplante. WEHMANN, GREGERMAN, BURNS et al. (1985) na avaliação da fase pós-TMO precoce (3 meses) detectou em 19 (54,2%) uma diminuição do TT4 para menos de 65% dos valores iniciais.

A etiologia da hipotiroxinemia pós-TMO não está bem esclarecida. Quando a doença é severa, porém sem risco iminente de vida, a concentração da tiroxina está normal, indicando que o nível de secreção e remoção de T4 estão proporcionalmente alterados. Em pacientes graves com risco de vida a tiroxina diminui, o *clearance* metabólico está acelerado (meia vida reduzida) com produção hormonal diminuída ou normal (KAPTEIN, ROBINSON, GRIEB et al., 1982). Nestes casos, a diminuição da tiroxina pode ser considerada um fator de mau prognóstico como demonstrado por SLAG (1981). WEHMANN (1985) e HAMBLIN (1986) sugerem que a diminuição da secreção de tireotrofina que antecede a queda do T4, associada a remoção acelerada da tiroxina, são responsáveis pela queda dos níveis da mesma, concluindo que alterações do TSH tem importância fundamental na gênese da hipotiroxinemia em pacientes graves, assim como no aumento do TT4 no período de recuperação. LIO, ARCESE, PAPA et al. (1988) não conseguiram correlacionar a diminuição do TT4 a nenhum índice de gravidade de doença. SANDERS (1989) e SKLAR (1982) associam a diminuição do TT4 a radiação corporal total associada ou não ao uso de quimioterapia.

Dois dos nossos pacientes (4 e 10) apresentaram um aumento do TT4 médio de 142,15% e 186,25% na 2ª e 3ª avaliações respectivamente (tabela 6), sem correlação com os níveis de T4 livre, mas acompanhados por um aumento dos níveis de TT3 e o paciente 4 apresentou também uma resposta inadequada do TSH ao TRH. Este comportamento talvez possa ser explicado pelos achados de WARTOFISKY e BURMAN (1982), que demonstram alterações da prova do TRH na presença de pequenos aumentos dos níveis hormonais. Hipertiroxinemia pós-TMO também foi descrita nos estudos de SANDERS (1989) e WEHMANN (1985). Em torno de 10% dos casos, o aumento do TT4 pode estar acompanhado de um aumento no LT4, apesar destes pacientes serem clinicamente eutireoideos (GAVIN, 1988). Elevação do TT4 acompanhado ou não de TT3 aumentado, também foi observado por CHOPRA, HERSHMANN, PARDRIDGE et al., (1983) em pacientes com doenças não tireoidianas que ingeriram agentes de contraste iodado, em pacientes com porfiria intermitente aguda e naqueles com doença hepática. O principal fator etiológico foi o aumento da globulina de ligação do hormônio tireoidiano (TBG). Não dosamos em nossos pacientes níveis de TBG. A presença de níveis elevados de TT4 podem coincidir com a fase de recuperação de pacientes gravemente enfermos, como foi observado por HAMBLIN, DYER, MORH et al. (1986) e tendo como possível etiologia um aumento na produção de TT4-TSH dependente, um desvio do TT4 do fígado para o plasma ou alterações do *clearance* do TT4. Finalmente SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al. (1986) sugerem que a hipertiroxinemia encontrada em seus pacientes seja devido ao dano tireoidiano após a irradiação corporal total.

As alterações observadas nos níveis de tiroxina parecem ser multifatoriais, relacionadas à gravidade do quadro clínico do paciente, ao comprometimento de outras funções orgânicas como a hepática e renal, ao tipo de preparo pré-TMO e ao período no pós-TMO em que é realizada a avaliação. Não encontramos em nossos pacientes alterações significativas na média das três avaliações ou um padrão de alteração do TT4 definido ou típico de pacientes pós-TMO, porém, podemos observar que alguns pacientes apresentaram comportamentos semelhantes aos citados acima, em pacientes com doença não tireoidiana.

Poucos estudos da função tireoidiana pós-TMO mostram alterações no TT3. Nos 13 pacientes estudados não encontramos alterações significativas nas médias das 3 avaliações, apenas uma variação não significativa na 2ª avaliação (tabela 7 e figura 2), ao contrário do TT4 que apresentou uma média menor na 2ª avaliação, com recuperação dos níveis basais na 3ª avaliação. Não encontramos na literatura dados que justificassem tal achado.

KEILHOZ (1989) e BENKER (1989) não encontraram alteração nos níveis de TT3 no período pós-TMO, sugerindo que a radioterapia fracionada foi a responsável pela prevenção das lesões tireoidianas.

Alterações nos níveis de TT3 pós-TMO foram descritas por LIO, ARCESE, PAPA et al. (1988), que observaram uma diminuição significativa dos níveis de TT3 em 9 de 13 pacientes, concomitante com a queda do TT4. Nos pacientes que sobreviveram os valores retornaram ao normal por volta do sexto mês pós-TMO. Os autores acreditam que estes resultados são decorrentes da diminuição da conversão extra tireoidiana do TT4 para TT3, que ocorre na "Síndrome do T3 baixo". WEHMANN, GREGERMAN, BURNS et al. (1985) também detectaram uma diminuição importante nos níveis de TT3 na fase pós-TMO imediata (3 meses), onde a média do TT3 de 10 pacientes diminuiu de 118 para 28 ng/dl, sendo acompanhada por uma diminuição dos níveis de TT4. Estas alterações também foram consideradas como parte das disfunções tireoidianas que ocorrem em doentes graves e à uma diminuição prévia dos níveis de TSH.

A diferença entre os achados encontrados pelos dois últimos estudos citados e o nosso, é que o estudo de WEHMANN (1985) foi realizado durante a fase crítica do período pós-TMO e nos dois trabalhos os pacientes foram condicionados com radioterapia associada, o que não aconteceu com nossos pacientes.

Não encontramos diferenças significativas nas médias de T3 e T4 livres das 3 avaliações dos 13 pacientes estudados, concordando com os resultados de URBAN, SCWINGSHANDL e GAMILLSCHEG (1988) que observaram níveis normais de LT4 e LT3 em 10 pacientes pós-TMO condicionados somente com quimioterapia. Em pacientes condicionados com radioterapia associada, os resultados são divergentes. KATSANIS,

SHAPIRO, ROBINSON et al. (1990) não encontraram alteração do Índice de Tiroxina Livre (ITL) em 80 crianças pós-TMO. SKLAR, KIM e RAMSAY (1982) encontraram ITL diminuído em 2 pacientes do estudo que foram condicionados com quimioterapia e radioterapia em dose única. No trabalho de WEHMANN, GREGERMAN, BURNS et al. (1985) foi dosado LT4 pelo método da diálise de equilíbrio, em 10 dos 19 pacientes que apresentaram diminuição dos níveis de tiroxina, com uma queda dos níveis de LT4 de 1,7 para 1,0 ng/dl.

Apesar de não observarmos diferença entre as médias das 3 avaliações, podemos notar que alguns pacientes (2, 3, 4, 5, 6, 8, 9) apresentaram alterações para mais ou para menos na fração livre dos hormônios (tabela 7 e 9), sem correlação importante com os níveis de TT4 ou TT3. O paciente 9 apresentou níveis elevados de LT4 na 2ª e 3ª avaliações e de LT3 na 2ª avaliação, com estímulo diminuído na prova do TRH nas duas avaliações (tabela 11), mas com dosagens de TT4 e TT3 normais. Importante ainda ressaltarmos que este paciente estava em uso de corticóide nas duas avaliações, o que pode ter contribuído para as alterações observadas.

Embora exista uma discussão sobre os métodos de avaliação da tiroxina livre em pacientes graves com doença não tireoidiana, os trabalhos de MELMED (1982) e SURKS (1988) nos fazem acreditar na confiabilidade dos nossos resultados. Observamos em nosso estudo que a tiroxina total assim como sua fração livre, apresentaram um comportamento semelhante aos descritos anteriormente por ENGLER e BURGER (1984), CHOPRA (1983) e WARTOFKY e BURMAN (1982) em pacientes com doença não tireoidiana, sendo que os três comportamentos básicos da Tiroxina (normal, baixa e alta) puderam ser observados.

O rT3 apresentou um aumento na média da 3ª avaliação, sendo que 8 pacientes apresentaram níveis acima do normal (tabela 10 e figura 5) pelo menos em uma avaliação. Não encontramos na literatura dados sobre o comportamento do rT3 em pacientes pós-TMO, porém aumento dos níveis de rT3 é um achado freqüente em pacientes com doenças não tireoidianas (BRENT, HERSMAN, RANFT et al., 1987; CAVALIERI, RAPAPORT, 1977; ENGLER, BURGER, 1984; KAPTEIN, ROBINSON, GRIEB et al., 1990; RUSSO,

VIEIRA, MUNIZ et al., 1987; RUSSO, MACIEL, VIEIRA et al., 1987), resultado da diminuição da 5'-deiodinação nos tecidos periféricos, levando a uma redução no *clearance* do rT3 (NICOLOFF, 1989). O rT3 associado a LT4 dosado pela diálise de equilíbrio foi considerado por CHOPRA, SOLOMON, HEPNER et al. (1979) como o melhor índice na diferenciação diagnóstica entre pacientes hipo e eutireoideos. RUSSO, VIEIRA, MUNIZ et al. (1987) também conseguiram diferenciar através da dosagem do rT3, pacientes eutireoidianos com doença sistêmica grave dos hipotireoideos.

Apesar do rT3 estar aumentado em pacientes graves com TT4 baixo, a possibilidade de empregá-lo como um fator prognóstico foi afastado por SLAG, MORLEY, ELSON et al. (1981) que não encontraram correlação estatisticamente significativa entre o aumento nos níveis de rT3 e a mortalidade.

Nos 8 dos nossos pacientes que apresentaram pelo menos em uma avaliação rT3 acima do normal, não conseguimos correlacionar o aumento destes níveis com diminuição dos níveis de TT3 ou TT4. Como exemplo, na 2ª avaliação onde a média do TT4 foi menor, somente 3 pacientes apresentaram rT3 elevado. Apesar desta correlação não ter sido possível, nos parece que a melhor explicação para o aumento do rT3 está nas alterações que ocorrem em pacientes graves, embora estas alterações tenham sido mais evidentes somente na 3ª avaliação pós-TMO, uma fase em que os pacientes encontravam-se mais estáveis. Provavelmente, se tivéssemos um grupo controle, as alterações encontradas poderiam ser mais evidentes.

Estudos realizados em centros de transplante de medula óssea mostram uma incidência de hipotireoidismo compensado assintomático (TT4 normal com TSH elevado) de 17% (BENKER, SCHAFER, HERMMANS et al., 1989) a 35% (DEEG, 1990; KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al., 1990; SANDERS, PRITCHARD, MAHONEY et al., 1986; SKLAR, KIM, RAMSAY, 1982).

Em nosso estudo, as médias do TSH basal foram normais nas 3 avaliações, embora os pacientes 1 e 4 tenham apresentado respectivamente na 1ª e 2ª e na 2ª e 3ª avaliações, níveis basais de TSH elevados e respostas inadequadas na prova do TRH (tabela 11).

URBAN, SCWINGSHANDL e GAMILLSCHEG (1988) encontraram resultados normais do TSH basal e delta TSH em 10 pacientes avaliados pós-TMO e KEILHOLZ, KORBLING, FEHRENTZ et al. (1989) não detectaram alteração dos níveis de TSH em 32 pacientes pós-TMO.

No estudo de SKLAR, KIM e RAMSAY (1982) podemos observar uma relação direta entre o uso da radiação e a incidência de alterações nos níveis de TSH. O tipo de radiação e profilaxia da Doença Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD) foi demonstrado por KATSANIS, SHAPIRO, ROBINSON et al. (1990) como fatores significativos para o aparecimento de hipotireoidismo compensado no pós-TMO.

Estudos em pacientes portadores de linfoma tratados com radioterapia, mostram uma grande incidência de disfunção tireoidiana com até 57% de hipotireoidismo compensado (DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984; DOBBS, 1983; SCHIMPF, DIGGS, WISWELL et al., 1980) e 6% (URBAN, SCHMID, GAMILLSCHEG et al., 1987) a 45% (DEVNEY, SKLAR, NESBIT et al., 1984) de hipotireoidismo primário.

Em nossos pacientes, a resposta ao teste de estímulo com TRH mostra um delta médio normal (figura 9) em todas as avaliações, porém observamos um delta estatisticamente superior na 1ª avaliação em relação as posteriores, sugerindo que o TMO levou a uma alteração da resposta ao TRH. Da mesma forma, podemos observar que a média do delta TSH dos transplantados na 1ª avaliação era maior que o do grupo controle, ocorrendo o inverso nas avaliações posteriores (figura 10). Seis dos nossos treze pacientes (1, 3, 4, 5, 6 e 9) (tabelas 11 e 13) apresentaram um bloqueio da resposta ao TRH ($\Delta\text{TSH} < 2 \text{ mIU/ml}$), quando comparados ao nosso grupo controle pelo menos em uma das avaliações pós-TMO. A metade destes pacientes (3, 6 e 9) estava, no entanto, em uso de corticosteróides, o que provavelmente contribuiu para este padrão de resposta. Dos 6 pacientes com bloqueio de resposta ao TRH, 5 apresentaram concomitante diminuição nos níveis de T4 (1, 3, 5, 6 e 9), dados que vão de encontro aos achados de WEHMANN, GREGERMAN, BURNS et al. (1985), embora nosso objetivo não tenha sido o de estabelecer uma relação temporal entre as alterações do TSH e T4.

Existe uma correlação direta, linear entre os níveis basais de TSH e a resposta máxima na prova do TRH (LARSEN, INGBAR, 1992; NICOLOFF, 1989). Esta correlação linear pode ser observada entre o TSH basal e delta-TSH do nosso grupo controle (figura 7).

Dois pacientes (1 e 4) apresentaram um padrão curioso e inadequado de resposta do TSH ao TRH (tabela 11). Embora apresentassem níveis basais elevados de TSH pós-TMO, não responderam a administração do TRH, quando seria de se esperar uma hiperresposta.

Em pacientes criticamente enfermos o ritmo circadiano do TSH está alterado, como foi observado por CUSTRO, SCAFIDI e NOBARTOLO (1992) que atribuíram este achado à alteração de fatores de integração central que sincronizam o ritmo do TSH. A presença de uma relação temporal entre T4 e TSH na fase de recuperação de pacientes graves sugeriu para WEHMANN (1985) e HAMBLIN (1986) que devido a um fator ainda desconhecido, o estresse da doença em algumas pessoas, inibe a secreção de tireotrofina e contribui juntamente com o *clearance* acelerado para a diminuição dos níveis de tiroxina. LIO, ARCESE, PAPA et al. (1988) atribuíram o bloqueio da resposta do TSH ao TRH encontrado em seus pacientes, a uma alteração da secreção de tireotrofina provavelmente provocada pela radiação pré-TMO.

O controle da secreção de tireotrofina é muito sensível e pode ser alterado por várias condições como jejum (SPENCER, IUM, WILBER et al., 1983; VINIK, KALK, McLAREN et al., 1975), estresse cirúrgico (LENTZ, BERGSTEIN, STEFFES et al., 1977), diabetes mellitus descompensado (LIO, ARCESE, PAPA et al., 1988; NAEIJE, OLDSTEIN, CLUMECK et al., 1978) e doenças sistêmicas (CHOPRA, HERSMANN, PARDRIDGE et al., 1983). Nas doenças sistêmicas, vários fatores podem alterar a secreção e resposta da tireotrofina ao TRH como a presença de hormônios secretados em resposta ao estresse (CHOPRA, HERSMANN, PARDRIDGE et al., 1983) e as pequenas alterações na concentração sérica dos hormônios tireoidianos (WARTOFSKY, BURMAN, 1982). A presença de TSH basal normal, pode não ser um índice válido do estado de eutireoidismo

e a magnitude da resposta do TSH ao TRH pode sofrer alterações em pacientes com doença sistêmica tornando o diagnóstico de hipotireoidismo nesta situação muito difícil (MATURLO, ROSENBAUM, PAN et al., 1980).

Diminuição dos níveis de TSH e supressão da resposta ao TRH assim como, alteração das iodotironinas tem sido associados ao uso de glicocorticóides em doses farmacológicas por DUICK (1974), CHOPRA (1975), BRABANT (1987), RE (1976) e WARTOFSKY (1982).

Em pacientes pós-TMO, WEHMANN (1985) e LIO (1988) não encontraram uma relação causa efeito entre as alterações dos níveis de TSH com o uso dos corticosteróides. Como já mencionado, analisando a relação entre a corticoterapia e a resposta ao TRH em nosso estudo (tabela 14 e figura 11), podemos observar que os pacientes avaliados na vigência de corticosteróides (3, 6, 9,12) apresentaram um bloqueio da resposta ao TRH ou uma diminuição do delta-TSH em relação a prova realizada sem a presença de corticóides exógenos. No entanto, o paciente 12 mesmo após a retirada do corticóide na 3ª avaliação, manteve o delta-TSH semelhante ao anterior.

Não podemos determinar com precisão, quais os fatores responsáveis pelas alterações observadas após o TMO no Delta-TSH. Acreditamos que a etiologia destas alterações sejam semelhantes as citadas por CHOPRA (1975), BACCI (1982) e MATURLO (1980) em pacientes com doença não tireoidiana. A importância dos corticosteróides na gênese destas alterações não pode ser questionada, embora outros pacientes apresentassem uma reposta bloqueada ou inadequada ao TRH na ausência de corticoterapia.

Os anticorpos antitireoidianos podem ser encontrados em 10% a 12% da população adulta normal (HAY, KLEE, 1988; HAQKINS, DAWKINS, CHEAH et al., 1980; REFETOFF, 1989). Apesar da amostra ser pequena, a positividade dos anticorpos antitireoidianos encontrada em nosso estudo (tabela 14), é divergente dos resultados de outros estudos pós-TMO. LIO (1988) e SKLAR (1982) observaram anticorpos antitireoidianos negativos em todos os pacientes no período pós-TMO.

TAMURA, SHIMAOKA e FRIEDMAN (1981) atribuíram a incidência maior de anticorpos positivos em pacientes portadores de linfoma tratados somente com radioterapia (48%), em comparação aos tratados com quimioterapia associada (17%), a um possível efeito protetor dos quimioterápicos sobre o sistema imune. Estudos em animais demonstram uma diminuição na incidência de tireoidite autoimune, quando injeções simultâneas de ciclofosfamida e tireoglobulina bovina são administradas em coelhos adultos. É interessante salientarmos 3 pacientes (3, 10, 11) que apresentavam anticorpos positivos antes do TMO passaram a ter anticorpos negativos após, possivelmente devido ao condicionamento quimioterápico.

GALE (1985) relata ausência de anticorpos antimitocondrial, antirribonucleico e antitireoidianos em pacientes no pós-TMO que desenvolveram GVHD.

HOLLAND, McCONNON e VOLPÉ (1991) descrevem o aparecimento de doença de Graves em irmãos 8 anos após o transplante da medula óssea da irmã para o irmão. Os autores propõem que o receptor adquiriu passivamente um clone de linfócitos ativado da sua irmã, e que o hipertireoidismo não dependeu da exposição primária a antígenos tireoidianos.

MULLIGAN, JOSHUA, JOASOO et al. (1987) descrevem a associação entre Doença de Graves com anticorpos antitireoidianos positivos e doença do enxerto contra o hospedeiro, em um paciente 36 meses após o TMO e 1 mês após a interrupção do imunossupressor utilizado para o tratamento do GVHD.

O comportamento peculiar do paciente 3 merece uma análise separada. Podemos observar que o TSH basal esteve suprimido nas 3 avaliações (tabela 11), não respondendo ao TRH embora os níveis de T3 e T4 total e livre estivessem normais ou baixos. A paciente apresentava-se clinicamente eutireoideana nas 3 avaliações, com anticorpos antitireoidianos fortemente positivos na 1ª e 3ª avaliações. Acreditamos que possam existir 2 possibilidades para justificar o quadro laboratorial:

- a) uso de corticosteróides levando a supressão do TSH, aumento do rT3 e diminuição do T3 na 1ª e 3ª avaliações, sem explicar os níveis suprimidos de TSH na 2ª avaliação, quando a paciente estava sem a droga;
- b) Doença de Graves ou Tireoidite de Hashimoto com eutireoidismo, embora a paciente não apresentasse sinais clínicos que justificassem estas hipóteses. Não foram dosados anticorpos anti-receptor de TSH;
- c) Negativação dos anticorpos antitireoidianos devido ao GVHD.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- 1 - O tratamento da doença básica em nossos pacientes (antes do condicionamento), não levou a alterações da função tireoidiana.
- 2 - O condicionamento somente com quimioterapia não determinou variações na função tireoidiana.
- 3 - A avaliação global dos pacientes precocemente, 3 e 6 meses pós-TMO, não mostrou alterações significativas da função tireoidiana. Entretanto a análise individual detectou alterações nos parâmetros laboratoriais de rT3, TT4, LT4, TSH e Prova do TRH de alguns pacientes, compatíveis com as alterações descritas na literatura de pacientes eutireoidianos com doença sistêmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALDHOUS, Peter. Transplantation wins again. **Nature**, London, v. 347, p. 507, 1990.
- 2 APPELBAUM, Frederick R.; BUCKNER, C. Dean. Overview of the clinical relevance of autologous bone marrow transplantation. **Clin Haematol**, London, v. 15, n.1, p. 1-18, Feb. 1986.
- 3 BACCI, Vincenzo; SCHUSSLER, George. C.; KAPLAN, Tina. B. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 54, n. 6, p. 1229-1235, 1982.
- 4 BAJORUNAS, Daiva R. Disorders of endocrine function following cancer therapies. **Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 9, n. 2, p. 405-430, Jul 1980.
- 5 BENKER, G.; SCHAFER, U.; HERMMANS, U. et al. Allogenic bone marrow transplantation in adults: endocrine sequelae after 1-6 years. **Acta Endocrinologica (Copenh)**, Copenhagen, v. 120, p. 37-42, 1989.
- 6 BERMUDEZ, Francisco; SURKS, Martin; OPPENHEIMER, Jack H. High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 41, n. 1, p. 27-40, 1975.
- 7 BEUTLER, Ernest. Introduction. In : BLUME, K. G.; PETZ, L. D. **Clinical bone marrow transplantation**. New York : Churchill Livingstone, 1983. p. 1-13.
- 8 BORST, G. C.; EIL, C.; BURMAN, K. D. Euthyroid hyperthyroxinemia. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 98, p. 366-78, 1983.
- 9 BORTIN, Mortimer M. A compendium of reported human bone marrow transplants. **Transplantation**, Baltimore, v. 9, n. 6, p. 571-87, June 1970.
- 10 BOX, G. E. P.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. **Statistics for experimenters. An introduction to design, data analysis, and model building**. New York : John Wiley & Sons, 1978. 653 p.

- 11 BRABANT, G.; BRABANT, A.; RANFT, U. et al. Circadian and pulsatile thyrotropin secretion in euthyroid man under influence of thyroid hormone and glucocorticoid administration. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 65, n. 1, p. 83-88, 1987.
- 12 BRENT, Gregory; HERSHMAN, Jerome M.; BRAUNSTEIN, Glenn D. Patients with severe nonthyroidal illness and serum thyrotropin concentrations in the hypothyroid range. **Am J Med**, New York, v. 81, p. 463-436, Sept. 1986.
- 13 BRENT, Gregory; HERSMAN, Jerome M. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function tests. In : VAN MIDDLESWORTH, L. **The thyroid gland**. Chicago : Year Book Medical Publishers, Inc., 1986. p. 83-110.
- 14 BROWN, I. H.; LEE, T. J.; BULLIMORE, J. A.; SAVAGE, D. C. L. Growth and endocrine function after treatment for medulloblastoma. **Arch Dis Child**, London, v. 58, p.722-727, 1983.
- 15 BURMAN, Kennneth D. Recent developments in thyroid hormone metabolism : interpretatoin and significance of measurements of reverse T3,3,3'T2, and thyroglobulin. **Metabolism**, New York, v. 27, n. 5, p. 615-629, May 1978.
- 16 CAVALIERI, Ralph R.; RAPAPORT, Basil R. Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. **Ann Rev Med**, v. 28, p. 57-65, 1977.
- 17 CAVALIERI, Ralph R. The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function tests. **Med Clin North Am** , Philadelphia, v. 75, n. 1, p. 27-39, 1991.
- 18 CHOPRA, Inder J. A radioimmunoassay for measurement of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3). **J Clin Invest**, New York, v. 54, p. 585, 1974.
- 19 CHOPRA, Inder J.; WILLIAMS, Donald E.; ORGIAZZI, Jacques; SOLOMON, David. Opposite effects of dexametasone on serum concentrations of 3,3',5'-Triiodothyronine (reverseT3) and 3,3',5-Triiodothyronine (T3). **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 41, n. 5, p. 911-920, 1975.
- 20 CHOPRA, Inder J.; CHOPRA, Uchua; SMITH, Stephen R.; REZA, Michael; SOLOMON, David. Reciprocal changes in serum concentrarions of 3,3',5'-Triiodotironine (reverse T3) and 3,3',5-Triiodothyronine (T3) in sistemic illnesses. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 41, n. 6, p. 1043-1048, 1975.
- 21 CHOPRA, Inder J.; SOLOMON, David; HEPNER, Gershon W.; MORGENSTEIN, Alan A. Misleadingly low free thyroxine index and usefullness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 90, p. 905-912, 1979.

- 22 CHOPRA, Inder J.; CHUA TECO, Guardalupe N.; NGUYEN, Aimee H.; SOLOMON, David H. In search of a inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroid illnesses. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 49, n. 1, p. 63-69, 1979.
- 23 CHOPRA, Inder J.; HERSHMANN, Jerome M.; PARDRIDGE, William M.; NICOLLOF, John T. Thyroid function in nonthyroid illnesses. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 98, p. 946-957, 1983.
- 24 CHOPRA, Inder J.; CHUA TECO, Guardalupe N.; MEAD, James F.; HUANG, Tien-Shang; BEREDO, Angelita; SOLOMON, David H. Relationship between serum free fatty acids and thyroid hormone binding inhibitor in nonthyroid illnesses. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 60, n. 5, p. 980-984, 1985.
- 25 CHOPRA, Inder J.; SAKANE, Sadaki; CHUA TECO, Guardalupe N. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alfa in thyroidal and nonthyroidal illnesses. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 72, n. 5, p. 1113-1116, 1991.
- 26 CONSTANTINE, Louis S.; DONALDSON, Sarah S.; McDOUGALL, I. Ross et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. **Cancer**, Philadelphia, v. 53, p. 878-883, 1984.
- 27 CUSTRO, Nicola; SCAFIDI, Vincenza; NOBARTOLO, Alberto. Alterations in circadian rhythm of serum thyrotropin in critically ill patients. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 127, p. 18-22, 1992.
- 28 DEEG, H. J.; THOMAS, E. D.; KENNEDY, M. S. et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission : preliminary results of a randomized trial comparing cyclosporine and methotrexate for the profilaxis of graft-versus-host-disease. **Transpl Proc**, New York, v. 15, p. 1385-1389, 1983.
- 29 DEEG, H. Joachim; STORB, Rainer; APPELBAUM, Frederick R. et al. Combined immunosuppression with ciclosporine and methotrexate in dogs given bone marrow grafts from DLA-haploidentical littermates. **Transplantation**, London, v. 37, n. 1, p. 62-65, 1984.
- 30 DEEG, H. Joachim. Bone marrow transplantation: a review of delayed complications. **Br J Haematol**, Oxford, v. 57, p. 185-208, 1984.
- 31 DEEG, H. Joachim. Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantation. **Haematol Oncol Clin North Am**, v. 37, n. 3, p. 641-709, June 1990.
- 32 DEVNEY, Robert B.; SKLAR, Charles A.; NESBIT JR., Mark E. et al. Serial thyroid function measurements in children with Hodgkin disease. **J Pediatr**, St. Louis, v. 105, n. 2, p. 223-227, Aug. 1984.

- 33 DOBBS, H. Jane. Thyroid damage-after treatment for Hodgkin's disease. **Clin Oncol**, v. 9, p. 51-56, 1983.
- 34 DOPFER, R.; RANKE, M.; BLUM, W.; EHNINGER, G.; NIETHAMMER, D. Influence of allogenic bone marrow transplantation on the endocrine system in children. **Transpl Proc**, New York, v. 21, n. 1, p.3070-3073, Feb. 1989.
- 35 DUICK, Daniel S.; WARREN, Dwight W.; NICOLOFF, John T. et al. Effect of single dose dexamethasone on concentration of serum triiodothyronine in man. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 39, n. 6, p. 1151-1154, 1974.
- 36 EKINS, R. P. Free thyroid hormones. Methods for measurements of free thyroid hormones. IN: EKINS, R.; FAGLIA, G.; PENNISI, R.; PINCHERA, A. Proceedings from the International Symposium, Venice. **Excerpta Medica**, Amsterdam, p. 72-92, 1979.
- 37 ENGLER, Dennis; BURGER, Albert G. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. **Endocr Rev**, Baltimore, v. 5, n. 2, p. 151-184, Spring 1984.
- 38 EPSTEIN, R. B.; STORB, R.; RADGE, H.; THOMAS, E. D. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. **Transplantation**, London, v. 6, n. 1, p. 45-58, Jan. 1968.
- 39 FLEMING, Irvin D.; BLACK, Timothy L.; THOMPSON, Elizabeth I. et al. Thyroid disfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer. **Cancer**, Philadelphia, v. 55, n. 6, p. 1190-1194, 1985.
- 40 FORGELFELD, Leon; WIVIOTT, Margaret B. T.; SHORE-FREEDMAN, Eileen et al. Recurrence of thyroid nodules after surgical removal in patients irradiated in childhood for benign conditions. **N Engl J Med**, Boston, v. 320, n. 13, p. 35-40, Mar. 1989.
- 41 FORMAN, S. J.; FARBSTAIN, M. J.; SCOTT, E. P. et al. Prevention and therapy of graft-versus host disease. **N Engl J Med**, Boston, v. 307, p. 376, Aug. 1982.
- 42 FORMAN, Stephen J. Bone marrow transplantation-preface. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 4., n. 3, p. xi, June 1990.
- 43 FUKS, Zvi; GLADSTEIN, Eli; MARSA, Gerald W. et al. Long-term effects of external radiation on pituitary and thyroid glands. **Cancer**, Philadelphia, v. 7, n. 2, p. 1152-1161, 1976.
- 44 GALE, Peter. Bone marrow transplantation. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 2, n. 3, p. 261-294, 1985.
- 45 GAVIN, Laurence .A. The diagnostic dilemmas of hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 33, p. 185-204, 1988.

- 46 GEORGE, K. G.; IAN, H. D. Sensitive thyrotropin assay: analytic and clinical performance criteria. **Mayo Clin Proc**, Rochester MN, v. 63, p. 1123-1132, 1988.
- 47 GLATSTEIN, Eli; McHARDY-YONG, Stuart; BRAST, Neil et al. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant linfoma. **J Clin Endocrinol**, Baltimore, v. 32, p. 833-841, June 1971.
- 48 GREEN, Daniel M.; BRECHER, Martin L.; YAKAR, Daniel et al. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin disease. **Med Pediatr Oncol**, New York, v. 8, p. 127-136, 1980.
- 49 HAMBLIN, P. Shane; DYER, Stephanie A.; MORH, Virginia S. et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 62, n. 4, p. 717-722, 1986.
- 50 HAY, Ian.D.; KLEE, George.G. Thyroid dysfunction. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 17, n. 3, p. 473-509, 1988.
- 51 HAWKINS, B. R.; DAWKINS, R. L.; CHEAH, P. S. et al. Diagnostic significance of thyroid microsome antibodies in randomly selected population. **Lancet**, p. 1057-1059, Nov. 1980.
- 52 HEPNER, Gershon W.; CHOPRA, Inder J. Serum thyroid hormone levels in patient with liver disease. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 139, p. 1117-1120, Oct. 1979.
- 53 HOLLAND, F. J.; McCONNON, J. K.; VOLPÉ, R.; SAUNDERS, E. F. Concordant Graves' disease after bone marrow transplantation: implication for pathogenesis. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 72, n. 4, p. 837-840, 1991.
- 54 HOVI, L.; RAJANTIE, J.; PERKKIO, M.; SIPILA, I.; SIIMES, M. A. Growth failure and growth hormone deficiency in children after bone marrow transplantation for leukemia. **Bone Marrow Transpl**, v. 5, p. 183-186, 1990.
- 55 HOWS, J. M.; MARCH, J. C. W.; LIU YIN, J. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia using ciclosporin: long-term follow-up. **Bone Marrow Transplant**, v. 4, p. 11-16, 1989.
- 56 KAPLAN, Michael M.; GARNICK, Marc B.; GELBER, Richard et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for child cancer. **Am J Med**, New York, v. 74, p. 272-280, Feb. 1983.
- 57 KAPTEIN, Elaine L.; SPENCER, Carole A.; KAMIEL, Michael B.; NICOLOFF, John T. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 51, n. 2, p. 387-393, 1980.

- 58 KAPTEIN, Elaine L.; ROBINSON, William J.; GRIEB, Deborah A.; NICOLOFF, John T. Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illnesses. **J Clin Invest**, New York, v. 69, p. 526-535, Mar. 1982.
- 59 KATSANIS, E.; SHAPIRO, R. S.; ROBINSON, L. L. et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. **Bone Marrow Transplant**, v. 5, p. 335-340, 1990.
- 60 KEIHOLZ, Ulrich; KORBLING, Martin; FEHRENTZ, Dieter et al. Long-term endocrine toxicity of myeloablative treatment followed by autologous bone marrow/blood derived stem cell transplantation in patients with malignant lymphohematopoietic disorders. **Cancer**, Philadelphia, v. 64, n. 3, p. 641-645, Feb. 1989.
- 61 KOLB, H. J.; BENDER-GOTZE, C. Late complications after allogenic bone marrow transplantation for leukaemia. **Bone Marrow Transpl**, v. 6, p. 61-72, 1990.
- 62 LAM, K. S. L.; TSE, V. K. C.; WANG, C.; YEUNG, R. T. T.; MA, J. T. C.; HO, J. H. C. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 64, n. 3, p. 418-424, 1987.
- 63 LARSEN, P. R.; DOKALOVA, J.; SIPULA, D.; WU, F. M. Immunoassay of thyroxine in unextracted human serum. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 37, p. 117-182, 1973.
- 64 LARSEN, R.; INGBAR, S. H. The thyroid gland. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. **Williams, textbook of endocrinology**. 8. ed. Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1992. p. 357-487.
- 65 LEIPER, A. D.; STANHOPE, R.; LAU, T. et al. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. **Br J Haematol**, Oxford, v. 67, p. 419-426, 1987.
- 66 LENTZ, Richard D.; BERGSTEIN, Jerry; STEFFES, Michael et al. Postpuberal evaluation of gonadal function following cyclofosfamide therapy before and during puberty. **J Pediatr**, St. Louis, v. 91, n. 3, p. 385-394, Sep. 1977.
- 67 LIEBLICH, J.; UTIGER, R. D. Triiodothyronine radioimmunoassay. **J Clin Invest**, New York, n. 51, p/ 157-166, 1972.
- 68 LIO, Serafino; ARCESE, William; PAPA, Giuseppe; D'ARMIENTO, Massimino. Thyroid and pituitary function following allogeneic bone marrow transplantation. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 148, p. 1066-1071, May 1988.
- 69 MARDELL, R.; GAMLEN, T. R. Euthyroid sick syndrome and free thyroxine assay. **Lancet**, London, p. 169-70, July 1983.

- 70 MATHÉ, G. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à haute dose accidentellement. **Rev Fr Études Clin Biol**, Paris, n. 4, p. 226-238, 1959.
- 71 MATURLO, Susan J.; ROSENBAUM, Robert L.; PAN, Chao; SURKS, Martin L. Variable thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone after small decreases in plasma free thyroid hormone concentrations in patients with nonthyroidal diseases. **J Clin Invest**, New York, v. 66, p. 451-456, Sep. 1980.
- 72 MAXON, Harry R.; THOMAS, Stefen R.; SAENGER, Eugene L.; BUNCHER, C. Ralph; KEREIAKES, James G. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. **Am J Med**, New York, v. 63, p. 877-878, Dec. 1977.
- 73 MELMED, S. A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 54, p. 300-306, 1982.
- 74 MENDEL, Carl M.; FROST, Philip H.; CAVALIERI, Ralph R. Effect of free fatty acids on concentration of free thyroxine in human serum : the role of albumin. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 63, p. 1394-1399, Dec. 1986.
- 75 MORGAN, M.; DODDS, A.; SZER, A. J.; DOWNS, K.; BIGGS, J. The toxicity of busulfan and cyclophosphamide as the preparative regimen for bone marrow transplantation. **Br J Haematol**, Oxford, v. 77, p. 529-534, 1991.
- 76 MULLIGAN, Stephen P.; JOSHUA, Douglas E.; JOASOO, A.; KRONENBERG, Harry. Autoimmune hyperthyroidism associated with chronic graft-versus host disease. **Transplantation**, London, v. 44, n. 3, p. 463-464, Sep. 1987.
- 77 NAEIJE, R.; GOLDSTEIN, J.; CLUMECK, N. et al. A low T3 syndrome in diabetic ketoacidosis. **Clin Endocrinol**, Oxford, v. 8, p. 467-472, 1978.
- 78 NEGRILLO, B. G. Métodos não paramétricos univariados e multivariados. In: **Relatório Técnico-UNICAMP**, 1988. 96p.
- 79 NICOLOFF, John T. Thyroid function in nonthyroidal disease. In: DeGROOT, L. **Endocrinology**. 2ed. Philadelphia : W.B.Saunders Co., 1989. p. 640-645.
- 80 OBERFIELD, Sharon E.; ALLEN, Jeffrey C.; POLLACK, Jed; NEW, Maria I.; LEVINE, Leonore S. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. **J Pediatr**, St. Louis, v. 108, p. 219-223, Feb. 1986.
- 81 OLIFF, Allen; BODE, Udo; BERCU, Barry B. et al. Hypothalamic pituitary dysfunction following CNS prophylaxis in acute lymphocytic leukemia: correlation with CT scan abnormalities. **Med Pediatr Oncol**, New York, v. 7, p. 141-151, 1979.

- 82 PERRIN, J.; BUBEL, M. A. Assessment of a hemagglutination test for thyroid microsomal antibody. **Med Lab Tech**, v. 31, p. 205-211, 1974.
- 83 PETZ, Laurence D. Development. In: BLUME, Karl G.; PETZ, Laurence D. **Clinical Bone Marrow Transplantation**. New York : Churchill Livingstone, 1983. p. 15-32.
- 84 RAMSAY, Norma K. C.; KIM, Taehwan; NESBIT, Mark E. Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. **Blood**, New York, v. 55, n. 2, p. 344-346, Feb. 1980.
- 85 RANSAY, Norma K. C.; KERSEY, John H.; ROBINSON, Leslie D. et al. A randomized study of the prevention of acute-graft-versus-host disease. **N Engl J Med**, Boston, v. 306, p. 392-397, Feb. 1982.
- 86 RAPPAPORT, Raphael; BRAUER, Raja. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. **Pediatr Res**, Baltimore, v. 25, n. 6, p. 561-567, 1989.
- 87 RE, R. N.; KOURIDES, I. A.; RIDGWAY, E. C.; WEINTRAUB, B. D.; MALOOF, F. The effect of glucocorticoid administration on human pituitary of thyrotropin and prolactin. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 43, n. 2, p. 338-355, 1976.
- 88 REFETOFF, Samuel. Thyroid function tests and effects of drugs on thyroid function. In: DeGROOT, L. **Endocrinology**. 2 ed. Philadelphia : W.B.Saunders Co., 1989. p. 590-639.
- 89 REMEDIOS, Leo V.; WEBER, Paul M.; FELDMAN, Robert; SCHURR, David A.; TSOI, Timothy G. Detecting unsuspected thyroid dysfunction by the free thyroxine index. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 140, p. 1045-1049, Aug. 1980.
- 90 RICHARDS, Gail E.; WARA, William M.; GRUMBACH, Melvin M. et al. Delayed onset of hypopituitarism : sequelae of therapeutic irradiation of central nervous system, eye, and middle ear tumors. **J Pediatr**, St. Louis, v. 89, n. 4, p. 553-559, Oct. 1976.
- 91 ROSEN, Irving B.; SIMPSON, John A.; SUTCLIFFE, Simon; GORENSTEIN, Sutcliffe. High-dose irradiation and emergence of thyroid nodular disease. **Surgery**, St. Louis, v. 96, n. 6, p. 988-995, Dec. 1984.
- 92 ROUQUETTE-GALLY, Anne M.; BOYELDIEU, Denis; PROST, Anne C.; GLUCKMAN, Eliane. Autoimmunity after allogeneic bone marrow transplantation. **Transplantation**, London, v. 46, n. 2, p. 238-2240, Aug. 1988.
- 93 RUBIN, P.; CASARETT, G. W.. The endocrine glands. In: _____. **Clinical Radiation Pathology**. Philadelphia : B. Saunders Co., 1968. p. 69-76.

- 94 RUSSO, Ewaldo M. K.; VIEIRA, José G.; MUNIZ, João R.; STERIAN, Laura; MACIEL, Rui M. B. Testes da função tireoidiana em pacientes eutireoidianos com doença sistêmica grave. In: **III CURSO DE LABORATÓRIO EM ENDOCRINOLOGIA**, 1987.
- 95 RUSSO, Ewaldo M. K.; MACIEL, Rui M. B.; VIEIRA, José G. H. Radioimunoensaio de 3,3',5'-triiodotironina (T3 reverso,rT3) no soro. Metodologia e aplicações clínicas. In: **III CURSO DE LABORATÓRIO EM ENDOCRINOLOGIA**, 1987.
- 96 SAMAAAN, N. A.; BAKDASH, M. M.; CADERAO, M. D. et al. Hypopituitarism after external irradiation. Evidence for both hypothalamic and pituitary origin. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 83, n. 6, p. 771-777, Dec. 1975.
- 97 SANTOS, George W.; TUTSHKA, Peter J.; BROOKMEYER, Ronald et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with bussulfan and cyclophosphamide. **N Engl J Med**, Boston, v. 309, n. 22, p. 1347-1353, Dec. 1983.
- 98 SANDERS, Jean E.; BUCKNER, C. Dean; LEONARD, John M. et al. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation and marrow transplantation. **Transplantation**, London, v. 36, n. 3, p. 252-255, Sep. 1983.
- 99 SANDERS, Jean E. Bone marrow transplantation as treatment of hematologic disease. **Vox Sang**, Basel, v. 51, suppl. 2, p. 74- 80, 1986.
- 100 SANDERS, Jean E.; PRITCHARD, Sheila; MAHONEY, P. et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. **Blood**, New York, v. 68, n. 5, p. 1129-1135, Nov. 1986.
- 101 SANDERS, Jean E.; BUCKNER, C. Dean; AMOS, Deborah et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. **J Clin Oncol**, New York, v. 5, p. 813-818, May 1988.
- 102 SANDERS, Jean E.; SULLIVAN, K.; WITHERSPOON, R. et al. Long term effects and quality of life in children and adults after marrow transplantation. **Bone Marrow Transpl**, suppl. 4, Dec. 1989.
- 103 SCHIMPF, Stephen C.; DIGGS, Charles H.; WISWELL, John G. et al. Radiation related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 92, n. 1, p. 91-98, Jan. 1980.
- 104 SCHNEIDER, Arthur B.; BEKERMAN, Carlos; FAVUS, Murray et al. Continuing occurrence of thyroid nodules after head and neck irradiation. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 94, n. 2, p. 176-180, Feb. 1981.

- 105 SHAFER, Rex B.; NUTTAIL, Frank Q.; POLLAK, Kurt; KUISK, Hans. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 135, p. 843-846, June 1975.
- 106 SHALET, Steffhan M.; BEARDWELL, Colin G.; TWOMEY, James A.; JONES, Patricia H. M.; PEARSON, Dorothy. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. **J Pediatr**, St. Louis, v. 90, n. 6, p. 920-923, June 1977.
- 107 SKLAR, Charles A.; KIM, Tae H.; RAMSAY, Norma K. C. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. **Am J Med**, New York, v. 73, p. 688-694, Nov. 1982.
- 108 SLAG, M. F.; MORLEY, John E.; ELSON, Michael K. et al. Hypothyroxinemia in critical ill patients as a predictor of high mortality. **JAMA**, Chicago, v. 245, n. 1, p. 43-45, Jan. 1981.
- 109 SMITH, Robert E.; ADLER, Robert A.; CLARK, Patricia et al. Thyroid function after irradiation in Hodgkin's disease. **JAMA**, Chicago, v. 245, n. 1, p. 46-49, Jan. 1981.
- 110 SOWERS, James R.; CARLSON, Harold E.; BRAUTBAR, Nachman; HERSMAN, Jerome M. Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 44, n. 2, p. 237-241, 1977.
- 111 SPENCER, Carole A.; LUM, Steven M. C.; WILBER, John F.; KAPTEIN, Elaine M.; NICOLOFF, John. Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes in fasting. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 56, n. 5, p. 883-888, 1983.
- 112 SULLIVAN, Keith M.; DEEG, H. Joachim; SANDERS, Jeane E. et al. Late complications after marrow transplantation. **Semin Hematol**, New York, v. 21, n. 1, p. 53-63, Jan. 1984.
- 113 SURKS, Martin I.; HUPART, Kenneth H.; PAN, Chao; SHAPIRO, Lawrence E. Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illnesses measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 67, n. 5, p. 1031-1039, 1988.
- 114 SURKS, Martin I.; CHOPRA, Inder J.; MARIASH, Cary N.; NICOLOFF, John T.; SOLOMON, David H. American thyroid association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. **JAMA**, Chicago, v. 263, n. 11, p. 1529-1532, Mar. 1990.
- 115 TAMURA, Kazuo; SHIMAOKA, Katsitaro; FRIEDMAN, Moshe. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. **Cancer**, Philadelphia, v. 47, p. 2704-2711, June 1981.

- 116 THOMAS, E. Donnald; LOGHTE JR., Harry L. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. **N Engl J Med**, Boston, v. 257, n. 11, p. 491-496, Sep. 1957.
- 117 THOMAS, E. Donnald; STORB, Rainer; CLIFT, Reginald A. et al. Bone marrow transplantation (first of two parts). **N Engl J Med**, Boston, v. 292, n. 16, p. 832-843, Apr. 1975a.
- 118 _____. Bone marrow transplantation (second of two parts). **N Engl J Med**, Boston, v. 292, n. 17, p. 895-902, Apr. 1975b.
- 119 THOMAS, E. Donnald; BUCKNER, C. Dean; BANAJI, Meera. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. **Blood**, New York, v. 49, n. 4, p. 511-533, Apr. 1977.
- 120 URBAN, C. E.; SCHMID, G.; GAMILLSCHEG, A.; KAULFERSH, W. Chemotherapy as alternative to total body irradiation in patients treated with bone marrow transplantation. **Blut**, Berlin, v. 55, p. 269, 1987. (Abstract 126).
- 121 URBAN, C. E.; SCWINGSHANDL, I. Slavec; GAMILLSCHEG, C. Hauer. Endocrine function after bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. **Bone Marrow Transpl**, v. 3, p. 291-296, 1988.
- 122 UTIGER, Robert D. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? **Am J Med**, New York, v. 69, p. 807-810, Dec. 1980.
- 123 VINIK, A. I.; KALK, W. J.; McCLAREN, H.; HENDRICS, S.; PIMSTONE, B. L. Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH). **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 40, n. 3, p. 509-511, 1975.
- 124 VOLGELSANG, Georgea B.; WAGNER, John E. Graft-versus-host disease. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 4, n. 3, p. 625-639, June 1990.
- 125 VOORHESS, Mary L.; BRECHER, Martin L.; GLICKSMAN, Arvin S. et al. Hypothalamic-pituitary of children with acute lymphocytic leukemia after three forms of central nervous system prophylaxis. **Cancer**, Philadelphia, v. 57, p. 1287-1291, Apr. 1986.
- 126 VOSE, Julie M.; ARMITAGE, James O. Bone marrow transplantation. In: PENY, M. C. **The chemotherapy source book**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1992. p. 280-284.
- 127 WARTOFSKY, Leonard; BURMAN, Kenneth D. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. **Endocr Rev**, Baltimore, v. 3, n. 2, p. 164-217, Spring 1982.

- 128 WEHMANN, Robert E.; GREGERMAN, Robert I.; BURNS, William H. et al. Supression of thyrotropin in the low thyroxine state of severe nonthyroidal illness. **N Engl J Med**, Boston, v. 312, p. 546-552, Feb. 1985.
- 129 WITHERSPOON, L. R.; SHULER, S. E.; GARCIA M. M.; ZOLLINGER, L. A. An assessment of methods for the measurement of free thyroxine. **J Nucl Med**, New York, v. 21, p. 529, 1980.
- 130 ZANDER, Axel R.; CULBERT, Steven; JAGANNATH, Sundar et al. High dose cyclophosphamide, BCNU and VP-16 (CBV) as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute leukemia. **Cancer**, Philadelphia, v. 59, p. 1083-1087, Mar. 1987.